



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ YAPILAN
HASTALARDA ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ, FOLİKÜLER
LEZYON VE KUŞKULU SİTOLOJİ SONUÇLARININ KLİNİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rabia YALÇIN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ

ERZİNCAN

2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ YAPILAN
HASTALARDA ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ, FOLİKÜLER
LEZYON VE KUŞKULU SİTOLOJİ SONUÇLARININ KLİNİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rabia YALÇIN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ

ERZİNCAN
2023

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Hastalarda Önemi Belirsiz Atipi, Foliküler Lezyon ve Kuşkulu Sitoloji Sonuçlarının Klinik Olarak Değerlendirilmesi**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 08.12.2022 tarihinde, 2022-7/03 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rabia YALÇIN

Tarih: 12.10.2023

İmza:

ÖNSÖZ

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili anneme, babama ve ablama tüm kalbimle teşekkür ederim. İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında danışmanlığımı üstlenen hocam Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ'a ve tüm anabilim dalı öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Etik Beyan.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	v
Tablolar Dizini.....	vi
1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	6
1. Tiroid Embriyolojisi.....	6
2. Tiroid Histolojisi.....	6
3. Tiroid Anatomisi.....	6
4. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	7
5. Tiroid Nodülleri ve Yönetimi.....	8
6. Tiroid Ultrasonografisi.....	10
7. Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Bethesda Sistemi.....	12
8. Tiroid Kanseri Tanı ve Tedavi Yönetimi.....	15
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
6. BULGULAR.....	20
7. TARTIŞMA.....	28
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	35
9. KAYNAKLAR.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	:The American Association of Clinical Endocrinologists
ACR-TIRADS	:American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System
ATA	:Amerikan Tiroid Derneği
AUS	:Önemi belirsiz atipi
DTK	:Diferansiye tiroid kanseri
EU-TIRADS	:The European Thyroid Association TIRADS
FLUS	:Önemi belirsiz foliküler lezyon
FTK	:Foliküler tiroid kanseri
GA	: Güven aralığı
İİAB	:İnce iğne aspirasyon biyopsisi
K-TIRADS	:The Korean Society of Thyroid Radiology
MAPK	:Mitojenle aktive olan protein kinaz
MCT8	:Monokarboksilat transporter 8
MTK	:Medüller tiroid karsinomu
OR	:Odds ratio
PKA	:Protein kinaz A
PTK	:Papiller tiroid kanseri
RAI	:Radyoiyodin
T3	:Triiyodotironindir
T4	:Tetraiyodotironin
TBG	:Tiroksin bağlayıcı globulin
TBSRTC	:The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
TG	:Tiroglobulin
TİİAB	:Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TIRADS	:Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi
TPO	:Tiroid peroksidaz
TRH	:Tirotropin salgılayan hormon
TSH	:Tiroid stimulan hormon
USG	: Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bethesda Tiroid 2023 Sınıflaması.....	13
Tablo 2. Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi 2023 Kılavuzunda Önerilen Klinik Yönetim ile Cerrahi Olarak Rezeke Edilen Nodüllerin Takibine Dayanan Malignite Riski.....	14
Tablo 3. Yıllara Göre Benign Dışı Raporlanan TİİAB Sayısı.....	20
Tablo 4. Tiroidektomi Öncesi Yapılan TİİAB Sonuçlarının Dağılımı.....	21
Tablo 5. Postoperatif Histopatoloji Sonuçlarının Kan Tetkikleri ve Ultrason Özellikleri ile İlişkisi.....	22
Tablo 6. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve TİİAB Sonuçları İlişkisi.....	24
Tablo 7. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Cinsiyet İlişkisi.....	24
Tablo 8. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Tümör Boyutu İlişkisi.....	25
Tablo 9. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Ekojenite İlişkisi.....	25
Tablo 10. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Solid-Kistik Yapı İlişkisi.....	25
Tablo 11. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Nodül Sayısı İlişkisi.....	26
Tablo 12. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve TSH İlişkisi.....	26
Tablo 13. Malignitede Bağımsız Ön Gördürücü Faktörler İçin Tek Değişkenli Regresyonu..	26

TÜRKÇE ÖZET

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Hastalarda Önemi Belirsiz Atipi, Foliküler Lezyon ve Kuşkulu Sitoloji Sonuçlarının Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Hastanemizde tiroid ince iğne aspirasyon sonucu önemi belirsiz atipi, foliküler lezyon ve kuşkulu sitoloji raporlanan ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası tiroidektomi yapılan hastaların ultrason özellikleri, yaşı, cinsiyeti, TSH, anti-TPO değerleri ve postoperatif histopatolojilerinin klinik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:2012-2022 yılları arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniklerine başvuran, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan, Bethesda sistemine göre önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon, kuşkulu, nondiagnostik, malign sitoloji, foliküler neoplazi raporlanan 875 hastanın dosyaları retrospektif incelenmiş, aspirasyon biyopsisi, postoperatif histopatoloji raporları, ultrason özellikleri, TSH ve anti-TPO değerleri değerlendirilmiştir. Ultrasonda nodülün sertliği, çapı, sayısı, ekojenitesi, yapısı, mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon varlığı, patolojik lenfadenopati varlığı, sınır düzensizliği yönünden değerlendirilmiş ve postoperatif histopatoloji sonuçlarına göre istatistiksel anlamlılık açısından araştırılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: 875 hastanın 665'i kadın, 210'u erkektir, yaş ortalaması 52.43 ± 13.83 'tür. Postoperatif histopatoloji raporu olan 264 hastanın 158'i benign, 106'ı maligndir. Malign nodüllü 106 hastanın 81'i kadın, 25'i erkekti. Aspirasyon biyopsi sayıları; önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon 330(%37.7), nondiagnostik sitoloji 396(%45.3), foliküler neoplazi 24 (%2.7), kuşkulu sitoloji 108 (%12.3), malign sitoloji 17(%1.9)'dir. Postoperatif malign grubun ortalama TSH değeri 1.73 ± 1.42 mIU/mL, benign grubun ortalama TSH'ı 2.28 ± 3.00 mIU/mL tespit edilmiştir. Postoperatif malign raporlanan 81 kadının yaş ortalaması 45.27 ± 12.96 ; 25 erkek hastanın ise yaş ortalaması 54.76 ± 12.67 'dir. Anti-TPO, nodül boyutunun ≥ 15 mm ve < 20 mm arasında olması, makrokalsifikasyon, kistik yapı, cinsiyet, TSH düzeyi, nodül sayısı değerlendirildiğinde postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nodül boyutu < 10 mm, < 15 mm ve ≥ 10 mm arasında olması, ≥ 20 mm olması, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, ön-arka çap artışı, sert nodül özelliği, patolojik lenf nodu, solid, semisolid karakter, kuşkulu, malign, nondiagnostik sitoloji değerlendirildiğinde postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ultrason bulguları ve sitoloji sonuçları birlikte değerlendirilerek malignite açısından klinisyene fikir verip, nodülün tanı, takip ve tedavi yönetimine yön vereceği öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Tiroid Kanseri, Tiroid Nodülü, Tiroid Ultrasonografi, Önemi Belirsiz Atipi, Kuşkulu Sitoloji



ABSTRACT

Clinical Evaluation of Atypia of Undetermined Significance, Follicular Lesion, and Suspicious Cytology Results in Patients Undergoing Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy

Objective: We aimed to clinically evaluate the ultrasound features, age, gender, TSH, anti-TPO values and postoperative histopathology of patients who were reported to have atypia of undetermined significance, follicular lesion and suspicious cytology as a result of thyroid FNA in our hospital.

Materials and Methods: Retrospectively, the files of 875 patients who applied to Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine Mengücek Gazi Research Hospital Internal Medicine Clinics between 2012 and 2022 and were reported to have atypia/follicular lesion of undetermined significance, suspicious, nondiagnostic, malignant cytology, and follicular neoplasia according to the Bethesda system were examined. FNA, postoperative histopathology reports, ultrasound features, TSH and anti-TPO values were evaluated. Nodules were evaluated in terms of hardness, diameter, number, echogenicity, structure, microcalcification, macrocalcification, pathological lymphadenopathy, border irregularity and were investigated for statistical significance according to postoperative histopathology results.

Results and Conclusion: The patients in our study; 665 were women and 210 were men, the average age of the patients was 52.43 ± 13.83 . Postoperative histopathology reports were found in 264 patients. Of the operated patients, 158 were benign and 106 were malignant. Of the 106 malignant patients, 81 were women and 25 were men. FNA results were found to be atypia/follicular lesion of undetermined significance in 330(37.7%), nondiagnostic cytology in 396(45.3%), follicular neoplasia in 24(2.7%), suspicious cytology in 108(12.3%), and malignant cytology in 17(1.9%). The average TSH value of the postoperative malignant group was 1.73 ± 1.42 mIU/mL and the average TSH of the postoperative benign group was determined to be 2.28 ± 3.00 mIU/mL. The average age of 81 women diagnosed with postoperative cancer was 45.27 ± 12.96 , and the average age of 25 male patients diagnosed with postoperative cancer was 54.76 ± 12.67 . No statistically significant relationship was found between anti-TPO, nodule size between ≥ 15 mm and < 20 mm, macrocalcification, cystic structure, gender, TSH level, number of nodules and postoperative histopathology results. There was a statistically significant relation between the histopathology results and echogenicity, nodule size, microcalcification, irregular border, diameter increase, hard nodule, pathological lymph node, solid, semisolid character, suspicious, malignant, nondiagnostic cytology of nodules. In our

study, it is envisaged that ultrasound findings and cytology results will be evaluated together to give the clinician an idea about malignancy and to guide the diagnosis, follow-up and treatment of the nodule.

Key Words: Fine needle aspiration biopsy, Thyroid cancer, Thyroid nodules, Thyroid ultrasound. Fine needle aspiration biopsy, Thyroid cancer, Thyroid nodules, Thyroid ultrasound, Atypia of Undetermined Significance, Suspicious For Malignancy



GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi, boyunun ön kısmında orta hatta bulunan, metabolizma, büyüme ve diğer birçok vücut fonksiyonunun kontrol mekanizmasını düzenleyen organdır (1,2). Tiroid parankiminden görüntüleme yöntemleri ile ayırd edilebilen lezyonlara tiroid nodülü adı verilir. İnsidental tiroid nodüllerine bağlı tiroid kanser sıklığı %1.6 olarak tespit edilmiştir (3). Tiroid kanseri en sık rastlanan endokrin malignitedir (4). Tiroid nodülü saptandığında, hastanın tiroid stimüle edici hormon (TSH) değeri ölçülüp sonrasında tiroid ultrasonu ile değerlendirilir (3). Gereksiz invaziv işlemleri önlemek adına ultrason tetkiki klinisyene nodüllerle ilgili malignite açısından ön bilgi sağlayarak biyopsi kararı alınmasında yardımcı olur. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) nodüler tiroid hastalığının ilk değerlendirmesinde rutin kullanılan güvenilir bir yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), duyarlılığı ve seçiciliği yüksek bir metod olup preoperatif tanıda sık kullanılır (5,6). TİİAB bulgularının analizini geliştirmek için standart bir sınıflama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. 2007'de Bethesda'daki Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından oluşturulan 'Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi' olarak adlandırılan 6 kategorili sınıflandırma sistemi kurulmuştur (7).

TİİAB sonucu bizi her zaman net bir tedavi protokolüne götürmeyebilir. Bazı sitoloji sonuçlarında tanı için yetersiz sonuçlar gelebilir. TİİAB sonucu önemi belirsiz atipi (AUS), önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS), kuşkulu sitoloji gelen olgularda mükerrer biyopsiler yapılmaktadır. Buna rağmen tekrarlanan biyopsilerle de tanı konulamaz, bu nodüllerde malignite oranı %20'dir (8). American Thyroid Association (ATA) kılavuzuna göre bu gruptaki hastalara 3-6 ay sonra ultrasonografi (USG) eşliğinde İİAB'nin tekrarı, moleküler analiz ya da lobektomi önerilmektedir. Yinelenen İİAB sonucu AUS/FLUS veya daha malignite riskli bir kategori gelmesi halinde cerrahi kararı verilir (9).

Çalışmamızda kliniğimizde tiroid nodülü nedeniyle takipli olan hastaların ultrasonda tespit edilen malignite bulgularının, kan tetkik sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi, önemi belirsiz atipi, foliküler lezyon, kuşkulu sitoloji olarak raporlanan hastaların postoperatif benign ve malign tanıları açısından değerlendirilmesi ve tüm verilerin klinik olarak yorumlanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Tiroid Embriyolojisi

Tiroid bezi endokrin sistemde ilk oluşan organdır, endoderm kökenlidir. Embriyogenez esnasında farinks tabanından kaudal yönde göç ederek 1. ve 2. faringeal keseler arasından oluşmaktadır. Gebeliğin 20-24. günlerinde, primitif farenksin endodermal hücreleri çoğalarak tiroid divertikülü meydana gelir. Gebeliğin 5. haftasında tiroid bezi sağ ve sol loba ayrılır. Aynı dönemde ultimobranşiyal cisimler 4-5. faringeal keselerden gelişerek parafoliküler C-hücrelerinin temelini oluşturur. Gelişmesini tamamladıktan sonra parafoliküler C-hücreleri, serum kalsiyum düzeyini azaltan kalsitonini salgılar (10,11). Gebeliğin 7. haftasında tiroid, boyundaki nihai yerine ulaşır (12). Gebeliğin 11. haftasında tiroid folikülleri ve kolloid üretimi başlar, bu haftadan sonra tiroid hormon sentezi başlayabilir. 20. Haftada fetal TSH ve tiroksin düzeyi artmaya başlar, 35. haftada artık fetusun kanında yetişkin düzeylerine ulaşır (13).

2. Tiroid Histolojisi

20-30 milyon mikroskobik küresel cisimlerden foliküller gelişerek tiroid dokusunu oluşturmaktadır. Folikül hücresi tek katlı epitel hücresiyle çevrilidir, folikül lümeninde jelatin kıvamında kolloid yapı bulunmaktadır. Folikül hücreleri yassıdan prizmatikçe kadar değişebilmektedir. Folikül hücresinde 3 ay yetecek hormon depolanabilmektedir. Kolloid yapı glikoprotein yapıdaki tiroglobulinden oluşur. Tiroid bezi, parankimde bölmeler gösteren gevşek bağ dokusu kapsülü ile çevrilidir. Tiroid epiteli bazal lamina üzerine yerleşmekte, parafoliküler hücreler ise tiroid foliküllerinin arasında yer almaktadır. Parafoliküler hücrelerde kalsitonin içeren küçük granüler yapılar bulunmaktadır (14).

3. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi, boynun ön kısmında orta hat üzerinde bir yapıdır (1). C5-T1 vertebralar arasındaki hizada kahve-kırmızı renkli, vasküler yapıdan zengin kapsüllü bir bezdir. Ortalama ağırlığı 25 gram, koni şeklinde, 2. ve 3. trakeal halkalarda trakeanın üst-orta hattını geçen isthmusla birbirine bağlanan iki loba bölünmüş olarak yerleşmiştir. Tiroid bezi sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında, krikoid kıkırdak ve trakeal halkaları çevrelemekte, C5-T1 vertebra seviyesinde laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur. Berry bağı ile hyoid kemiğe bağlanır. Eksternal karotid arterden köken alan superior tiroid arter ve tiroservikal gövdeden köken alan inferior tiroid arter iki taraflı anastomoz oluşturarak bezin kanlanması görev alır (15). Otonom sinir sisteminin hormon üretimi ve salgılanmasında etkisi yoktur. Vagus siniri

ana parasempatik lifleri; sempatik gövdenin alt, orta ve üst ganglionlarından sempatik lifleri oluşturmaktadır (15). Tiroid bezinde afferent lenfatik sistem bulunmazken; efferent lenfatik drenaj ise prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf düğümlerine, bazı lenf damarları brakioyosefalik ve derin servikal lenf düğümlerine, ductus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus sinistere açılır (15).

4. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid hormonu birçok vücut fonksiyonunu düzenler. Hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı üzerinden kendi kendini düzenleyen bir sisteme sahiptir. Ürettiği hormonlar tiroksin veya tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironindir (T3). Hipotalamustan tirotropin salgılayan hormon (TRH), ön hipofizden TSH ve tiroid bezinden T4, feedback mekanizmasını ve homeostazı sürdürmek için uyumlu çalışmaktadır. TRH, kanda düşük saptanan serbest T3 ve T4' e yanıt olarak hipotalamustan hipotalamik-hipofiz portal sistemine salınır, ön hipofiz bezini TSH üretmesi için uyarır. TSH, foliküler hücrenin tiroid salgılatıcı hormon reseptörünü (TSH-R) aktiveleştirir. TSH-R, Gs-proteinine bağlıdır ve aktivasyonu, adenilil siklazın ve cAMP seviyelerini aktive ederek, protein kinaz A'yı (PKA) aktiveleştirir. PKA ise farklı proteinleri fosforile etmektedir. Tiroid hormon sentezinin 5 basamağı mevcuttur. Birinci basamakta tiroglobulin foliküllerde tiroisitler tarafından sentezlenerek folikül içinde öncül protein olarak depolanır. İkinci basamakta PKA fosforilasyonu ile Na⁺-I simporterlerinin aktivitesinde artışa neden olarak tiroisitlerdeki kolloide penedrin aracılığıyla iyodür taşınması sağlanır. Üçüncü basamakta fosforile olan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aktive hale gelerek; oksidasyon, organizasyon ve birleştirme reaksiyonlarında görev alıp T3 ve T4 oluşumunu sağlar. Dördüncü basamakta oluşan tiroid hormonları lümende depolanmak için tiroglobuline bağlanır. Beşinci basamakta depolanan T3 (%20) ve T4 (%80) tiroisitlerde bulunan monocarboxylate transporter-8 (MCT-8) aracılığıyla kılcal damar ağına salınır ve TSH uyarısıyla kanda T3 ve T4 düzeyleri artar. Artan hormonlar yeterli düzeye ulaştığında negatif geri bildirimde bulunarak TRH ve ardından TSH salınımını baskılar (2,16-20)

Tiroid hormonları lipofilik yapıda olup taşıma proteinleri ile dolaşım sistemine katılır. Serbest T4'ün %0,2'si serbest halde kan dolaşımında bulunur ve aktif formdadır. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin ve albümin taşıyıcı proteinler olarak görev alır. TBG, T4'ün üçte ikisini taşır. Hedef bölgeye ulaşınca, T3 ve T4 difüzyon veya taşıyıcı aracılığıyla hücrelere girip hedeflenen nükleer alfa veya beta reseptörlerine bağlanıp, belirli genlerin ve hücreye özgü tepkileri aktiveleyen transkripsiyon faktörlerini etkiler (20). Kalp, santral sinir

sistemi, kemik, sindirim sistemi ve metabolizmaya etki ederek vücuttaki tüm organları etkileyip, intranükleer reseptöre etkisiyle metabolik hızı artırır, beta reseptörleri uyararak kalp atış hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kontraktiletiyi artırır, solunum merkezini uyararak perfüzyonu ve oksijenasyonu artırır. Lipolizi ve lipid sentezini, karbonhidrat metabolizmasını ve protein anabolizmasını uyarabilmektedir. Kanda yüksek dozlarda bulunması halinde protein katabolizmasını uyarabilmektedir. Tiroid hormonları kan glukoz seviyesini değiştirmez, ancak artmış glukoz reabsorpsiyonuna, glukoneogenezise, glikojen sentezine ve glukoz oksidasyonuna etki edebilir (20).

Klinik takipte tiroid hastalıklarını değerlendirmek için kullanılan ilk laboratuvar testleri TSH ve serbest T4'tür. Graves ve Hashimoto tiroiditinin tanısında anti-TPO veya TSH reseptör antikorları istenmektedir. Primer hipotiroidizmde tiroid bezi yeterli hormon salgılayamaz ve serbest T3, T4 düzeyi kanda azalır, bu nedenle hipofiz bezinden TSH salınımı artmaktadır. Hipotiroidizmin muayene bulguları arasında bradikardi, azalmış derin tendon refleksleri olabilir. Hasta kabızlık, kilo alımı, yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük ve saç dökülmesi şikâyetleriyle başvurabilmektedir. Primer hipertiroidizmde, kandaki serbest T4 düzeyi artar ve TSH seviyesi negatif feed back etkisiyle düşer. Hipertiroidizmin muayene bulguları arasında taşikardi, hiperrefleksi olabilir. Hasta çarpıntı, ishal, kilo kaybı, anksiyete ve ısı intoleransı ile gelebilmektedir (20-22).

5. Tiroid Nodülleri ve Yönetimi

Tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, parankimden görüntüleme yöntemleri ile ayırd edilebilen lezyonlara tiroid nodülü adı verilir. Tiroid nodülleri benign veya malign vasıfta olabilir. Bunlar arasında benign nodüler guatr, kistler, foliküler adenom, tiroidit alanları, kanserler bulunmaktadır (3). Tiroid bezinin foliküler hücreli tümörleri; benign neoplaziler, düşük riskli neoplaziler, karsinomlar şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Benign neoplaziler; multinodüler guatr, foliküler adenom, onkositik adenomdan oluşmaktadır. Benign nodüller metastaz ve nüks yapmazlar. Multinodüler guatr (MNG), foliküler nodüler hastalığın neden olduğu çok sayıda nodülden oluşan büyümüş tiroid bezidir. Bazen MNG zemininde gerçek neoplazmları temsil eden klonal nodüller meydana gelebilir. Büyük foliküller birleşerek kolloidle dolu büyük kistik boşluklar içeren 'kolloid nodül' oluşmaktadır. Foliküler adenom, 20-30 mm çaplı, invazyon göstermeyen, benign, kapsüllü, soliter, foliküler hücre kaynaklı, klonal özellikte neoplazidir. Adenomun kapsülü foliküler karsinomda görülen kapsülden daha incedir. Bazı adenomlarda papiller hiperplazi görülebilir ancak karsinomun nükleer özellikleri izlenmez. Karsinom ve adenom arasındaki ayrım, kapsülün histolojik değerlendirmesine

dayanmaktadır. Alınan tümör kesitleri adenom veya karsinom yönünden kesin şekilde sınıflandırılmıyorsa, 'malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör' tanısı konulabilir. Onkositik adenom, %75'ten fazla onkositik (hurthle) hücre içeren iyi huylu, soliter, invaziv olmayan, kapsüllü, foliküler tümördür. Onkositik adenomun kapsülü genellikle karsinomdan daha incedir. Dünya Sağlık Örgütü benign ve malign neoplaziler arasında 'düşük riskli neoplazi' grubunu tanımlamıştır. Düşük riskli neoplaziler aşırı tedavi riskini azaltmak amacıyla karsinom grubuna alınmaz. Bu grup malign sitolojik özelliklere sahip olan invaziv olmayan tümörleri, malignite potansiyeli belirsiz tümörleri ve hiyalinize trabeküler tümörü içerir. (4) İyot eksikliği olan bölgelerde otonom nodüller sık görülmektedir. Ayrıca TSH-R geninde nokta mutasyonları TSH-R aktivasyonu ve dokuda büyüme, aşırı hormon üretimine neden olur. Genellikle yavaş seyrilidir, takiplerde ötiroid nodüller %4 ihtimalle hipertiroideye ilerleyebilir. Ancak nodül ne kadar büyük olursa hipertiroideye geçiş süreci o kadar hızlı olur. Tedavisinde cerrahi veya RAI önerilmektedir. Toksik adenomda etanol ablasyonu uygulanarak küçülme ve fonksiyonel kür sağlanır. Malignite şüphesi olan nodüllere yaklaşım non-toksik MNG'dekine benzerdir (4).

Hastanın nodüllerini kendisi farkedebileceği gibi, fizik muayene esnasında veya yapılan görüntülemelerde insidental olarak teşhis edilebilir. Bazı çalışmalarda insidental nodüllerin kanser sıklığı %1,6 olarak tespit edilmiştir. Nodüller kadınlarda daha sık görülmekte ve özellikle 40 yaş üstünde prevalansı artmaktadır. Türkiye'de 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5, 65 yaşın üzerinde ise %37 tespit edilmiştir. Tiroid nodülü saptandığında, öncelikle hastanın TSH değeri istenmeli sonrasında tiroid ultrasonu yapılmalı ve nodülün malignite açısından özellikleri incelenmelidir (3). Normal veya yüksek TSH değeri, olası malignite açısından nodülün dikkatle incelenmesi konusunda bizi uyarırken; TSH değerinin düşük olması, çoğunlukla iyi huylu olduğuna işaret eder. TSH baskılı hastada tiroid sintigrafisinde hiperfonksiyone, sıcak nodüller iyi huylu olarak değerlendirilip sitolojik ileri inceleme yapılmazken; soğuk nodüllerde malignite şüphesinde sitolojik inceleme önerilebilir (5). Kolloid ve adenomatöz nodüller malignite riski olmayan, iyi huylu neoplazmaları temsil eden en yaygın tiroid nodülleridir. Karsinomların %95'i epitel hücresinden kaynaklanırken, medüller tiroid kanseri parafoliküler hücre kaynaklıdır.

Nodül tespitinde palpasyon en kolay ancak en az hassas yöntemdir. Muayenede nodülün 4 cm'den büyük olması, sert veya dokulara fikse olması, servikal lenfadenopati veya vokal kord paralizisinin olması malignite açısından klinik takipte hekimi şüphelendirmelidir. Ultrasonografi 2 milimetreye kadar küçük nodüllerin tespitini sağlayarak nodüllerin boyut, yapı

ve parankimal değişiklikleri açısından bilgi verir. Klinisyene malignite açısından fikir vererek gereksiz invaziv işlemlerin önlenmesini sağlar. Görüntülemde mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar, hipoekoik görüntü, artmış vaskülarite, ön-arka çapın artması, halo yokluğu gibi bulgular malignite açısından şüpheli uyandırır. Ultrason eşliğinde yapılan TİİAB tanı amaçlı kullanılan en uygun maliyetli ve temel işlemdir. TİİAB kararı hastanın anamnez, laboratuvar ve ultrason bulguları ile bütüncül değerlendirilerek, özel risk sınıflaması yapılarak verilmelidir. 1 cm altındaki nodüllerde biyopsi alınması için iki veya daha fazla şüpheli ultrason bulgusu, boyunda lenfadenopati veya yüksek riskli kanser öyküsü varlığı gereklidir. Bir şüpheli bulgusu olan nodüller de ise 1 cm ve üzeri olması halinde biyopsi yapılmaktadır (5,6).

6. Tiroid Ultrasonografisi

Derin yerleşimli ve küçük boyutlu tiroid nodüllerini saptamada ultrason duyarlılığı yüksektir. Gereksiz cerrahi işlemleri önlemek ve benign-malign nodül ayrımı için klinisyen tarafından detaylı inceleme yapılması gerekmektedir (23). Ultrason riskli nodüllerin tespiti, yapısal özelliklerin belirlenmesi, tanısal biyopsi yapılması, düşük riskli nodüllerin takibi, tiroid kanseri cerrahisinin planlanmasında ve postoperatif takipte rekürrensini saptanmasında, yüksek riskli gruplarda tarama amacıyla kullanılır. Ultrasonu yapan hekim tarafından nodülün yeri, boyutu, şekli, sınır özellikleri, içeriği, ekojenitesi, vasküler özellikleri, halo yokluğu, şüpheli lenf nodları açısından detaylı tanımlaması yapılmalıdır (24). Nodülün ekojenitesi parankim ile kıyaslanarak değerlendirilir. Tiroid maligniteleri çoğunlukla hipoekoik olma eğilimindedir (25). Nodüllerde görülen kalsifikasyonlar parlak, yansıma yapan ekojenik dansitelerdir. 1 mm'den küçük, noktasal ekojenik odaklara 'mikrokalsifikasyon' denmektedir ve benign lezyonlarda da görülmesine rağmen malign nodüllerde daha yaygın görülmekte, papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %40'ında bulunmaktadır. 1 mm'den büyük kalsifiye odaklara 'makrokalsifikasyon' adı verilmektedir. Bu yapı nodül çevresinde ince ve düzenli şekilde diziliyorsa 'yumurta kabuğu kalsifikasyonu' olarak adlandırılmakta ve genellikle benign nodüllerde görülmektedir (26). Kaba kalsifikasyon tüm nodül tiplerinde yaygın görülmektedir. Bu yapılar önceki kanamalar ve dejeneratif değişikliklerle oluşmaktadır (26). Nodülde görülen santral vaskülarizasyonun periferiğe göre kanserle ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (26). Doppler incelemede kanlanma olması malignite şüphesinde artma anlamına gelebilir. Ancak benign-malign ayrımında güvenilir olmadığı düşünülerek sonografik malignite risk sınıflama sistemlerinde yer almamaktadır. Doppler USG değerlendirmesinde nodül kanlanması; kanlanma yoksa tip 1, periferik kanlanma varsa tip 2, hem periferik hem de santral kanlanma

varsa tip 3 olarak 3 gruba ayrılmıştır (26). Nodüllerin şekli değerlendirildiğinde bazı kanserlerin küresel olmayan ‘uzun’ şekle sahip olma eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir (27).

Nodülün sıvı içeriği miktarı ‘kistik’ terimi, yumuşak doku miktarı ‘solid’ terimiyle ifade edilmektedir. Tamamen kistik nodüller daima benign kabul edilir. ‘Süngerimsi nodül’ ifadesi hacmin %50’den fazlasında mikrokistik yapılar içeren nodüller için kullanılmakta ve malignite riski düşük olduğu bilinmektedir. Takipteki nodül hacminde %50’den fazla artış veya nodül çapında %20’den fazla artış ve iki veya daha fazla boyutta en az 2 mm’lik artış olması nodülün biyopsi için yeniden değerlendirilmesinin işaretçisidir. Boyut dışında şüpheli ultrason bulgularının yeni gelişimi, başlangıçta benign olan nodüllerde malignite tespit edilme olasılığının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan görüntülemelerde infiltrasyon veya düzensiz nodül kenarı malignite riskini artırır (24).

Malignite riskini değerlendirmek ve biyopsi planlanacak nodülleri tespit etmek için birçok risk sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. 2009 yılında 6 kategori bulunduran Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) tanımlanmış, 2011 ve 2013 yıllarında güncellenerek kullanımı devam etmektedir. TIRADS 1 normal tiroid, TIRADS 2 benign nodüller, TIRADS 3 muhtemel benign nodüller, TIRADS 4 şüpheli nodüller, TIRADS 5 muhtemel malign nodüller, TIRADS 6 malign nodüller olarak kategorize edilmiştir. TIRADS 3, 4, 5’te malignite oranı sırasıyla %3,4, %14 ve %87’dir. Klinik takiplerde kullanılan diğer sistemler şunlardır: ATA sonografi sistemi, American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR-TIRADS), the American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi (AACE/ACE), the European Thyroid Association TIRADS (EU-TIRADS) ve the Korean Society of Thyroid Radiology (K-TIRADS).

ATA 2015 sınıflamasında pür kistik nodülleri içeren ‘benign’, süngerimsi nodüller, şüpheli özellikleri olmayan kısmi kistik nodüller ‘çok düşük’, hiperekoik solid düzenli sınırlı, izoekoik solid düzenli sınırlı, ekzantrik solid alanı olan kısmi kistik nodüller ‘düşük’, hipoekoik solid düzenli sınırlı nodüller ‘orta’, mikrokalsifiye, hipoekojen, irregüler, ön-arka çapı genişliğinden büyük, ekstratiroidal uzanım gösteren nodüller, kesintili çevresel kalsifikasyonu olup yumuşak dokuya yayılım yapmış nodüller, şüpheli lenf nodu varlığı ‘yüksek derecede şüpheli’ şeklinde 5 sonografik patern tanımlanmıştır. Malignite oranları sırasıyla %0, <%3, %5-10, %10-20, >%70-90 olarak belirlenmiştir. Bu sınıflamada biyopsi endikasyonu için nodül boyutunun alt sınırı çok düşük riskli nodüllerden başlayarak sırasıyla ≥ 2 cm, ≥ 1.5 cm, ≥ 1 cm ve ≥ 1 cm’dir.

AACE, ACE ve AME’nin 2016’ daki kılavuzu risk sınıflama sisteminde 3 kategori önermektedir; >%50 kistik olan nodüller, izoekoik süngerimsi düzenli halosu olan düşük riskli

lezyonlar ‘Sınıf 1’, hafif hipoekoik, düzenli veya düzensiz kenarlı, oval-yuvarlak izoekoik, nodül içi kanlanma artışı olan, sertlik artışı, makrokalsifikasyon veya çevresel kalsifikasyon varlığı, önemi belirsiz hiperekoik noktasal ekojeniteleri içeren orta riskli lezyonlar ‘Sınıf 2’, belirgin hipoekoik, spiküle-mikrolobüle, mikrokalsifiye, yüksekliğin genişliğinden fazla olması, ekstratiroidal yayılım veya patolojik lenfadenopati varlığı olan yüksek riskli tiroid lezyonları ‘Sınıf 3’ olarak sınıflandırılmıştır. Biyopsi için boyutun alt sınırı sınıf 1, 2 ve 3 için sırasıyla >2 cm, >2 cm ve ≥ 1 cm’ dir. Bu risk sınıflama sistemleri demografik özellikleri içermemektedir. Klinik takipte nodül değerlendirmesi için demografik özellikler ve hastanın öyküsü de değerlendirilmelidir (26) .

7. Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Bethesda Sistemi

TİİAB nodüler tiroid hastalığında rutin olarak kullanılan, güvenli, uygun maliyetli kesin tanısal bir testtir. Nodüllerin değerlendirilmesinde TİİAB’ın rolü artık kesin olarak belirlenmiştir. Kitleden hücre veya sıvı elde etmek için iğne ile aspirasyon yapılarak sitolojik inceleme yapılır. TİİAB sonrası nadiren ağrı, kanama, iltihap, laringeal sinir hasarına bağlı geçici ses kısıklığı görülebilir. Hastanın antikoagülan veya antiagregan kullanması biyopsiyi engellemez. En yaygın görülen tiroid kanseri papiller tiroid karsinom (PTK), TİİAB ile teşhis edilebilir. Papiller karsinomun sitolojik incelemesinde; büyük düzensiz çekirdekler, nükleer oluklar, Psammoma cisimcikleri görülebilir. Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid kanserlerinin %5-10’unu oluşturur. MTK kitlelerinin sitopatolojik incelemesinde; amiloid içeren, hiperselüler, iğ şeklinde hücrelerden oluşmaktadır. Bu kitlelerde kolloid bulunmaz. Yanlış teşhis nedenlerinin başında; biyopsi materyalinin patoloğ tarafından yorumlanması, örnekleme hataları, yetersiz örnekleme yapılması, <1 cm olan nodüllerde iğnenin hedefe yerleşiminde zorluk yaşanması, >4 cm nodüllerde tüm alanlardan örnekleme yapılmasında zorluk yaşanması, hashimoto tiroiditi olan örneklerde yanlış pozitif sitoloji olarak yorumlanması veya tiroid lenfomalarında yanlış negatif tanıya gidilerek hashimoto tiroiditi olarak yorumlanması gelmektedir. Moleküler çalışmalar sitolojisi belirsiz nodüllerde maligniteyi değerlendirmede yardımcı olup, biyopsi ile rutin kullanılmaktadır. Yetersiz örnekleme; hekimin tecrübesi, nodülün vaskülaritesi, kistik komponenti, numune yeterliliği için kullanılan tanısal olmayan kriterler nedeniyledir. Yeterli örneklerde; her grup en az 10-15 hücreden oluşan ve 6 iyi korunmuş hücre kümesi içerir. Tekrarlayan biyopsilerde örneklerin yetersiz raporlanması şüpheli özellik gösteren nodüller için cerrahi eksizyon kararına klinisyeni yönlendirebilir. Biyopsisi benign gelen nodüllerden yeniden biyopsi önerilmez. Ultrason

takiplerinde büyüyen nodüller için biyopsi tekrarı yapılabilir (28). Papiller ve foliküler kanserlerde total veya parsiyel tiroidektomi yapılmaktadır. Papiller tiroid kanseri iyi prognoza sahiptir ve %2 ölüm oranı saptanmıştır. Tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve radyoaktif iyot verilir. Anaplastik tiroid karsinomu agresif seyirli, 6-7. dekatlarda ortaya çıkan, klinik olarak agresif tümör genişlemesi ve büyümesi gösteren kanserdir. Kitle etkisinden dolayı bası semptomlarına yol açabilir. 5 yıllık sağ kalım %5 civarındadır (29). Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi (TBSRTC), sitopatologlar tarafından TİİAB için standartlaştırılmış, kategoriye dayalı bir raporlama sistemidir. Bu raporlama sistemi 2023 yılında revize edilmiştir (30). Yeni sınıflama şu şekildedir:

Tablo 1. Bethesda Tiroid 2023 Sınıflaması (30)

I. Nondiagnostik
Sadece kist sıvısı
Hücresiz numuneler
Diğer (pıhtılaşma artefaktı, kurutma artefaktı)
II. Benign
Foliküler nodüler hastalık (adenomatoid nodül, kolloid nodül)
Kronik lenfosittik tiroidit (hashimoto tiroiditi)
Granülomatöz (subakut) tiroidit
Diğer
III. Önemi belirsiz atipi
AUS-nükleer atipi veya AUS-diğer
IV. Foliküler Neoplazm
Onkositik (Hurthle hücreli) tip
V. Malignite şüphesi
Papiller tiroid karsinomu için şüpheli
Medüller tiroid karsinomu için şüpheli
Metastatik karsinom için şüpheli
Lenfoma için şüpheli
Diğer
VI. Malign
Papiller tiroid kanseri
Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı (anaplastik olmayan) tiroid karsinomu
Meduller tiroid kanseri
Andiferansiye (anaplastik) karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Karışık özelliklere sahip karsinom
Metastatik maligniteler
Non-Hodgkin lenfoma
Diğer

TBSRTC 2023 yeni baskısında önceden karışıklıklara yol açan 3 kategori için alternatif isimler önermiştir. TBSRTC 2023'te önceden kullanılan 'yetersiz', "önemi belirsiz foliküler

lezyon" ve "foliküler neoplazm için şüpheli" terimlerinin kaldırılmasıyla sorun çözülmüştür. Birinci kategori için "yetersiz" tanımlaması yerine artık "teşhis dışı" teriminin kullanılması önerilmiştir. Ayrıca "önemi belirsiz foliküler lezyon" terimi yerine kesin olarak iyi veya kötü huylu olmayan, belirsiz sitopatolojik yorum olarak değerlendirilen önemi belirsiz atipi (AUS) terimini önermiştir. Bu kategori "foliküler neoplazm" ve "şüpheli" diğer 2 belirsiz kategoriden herhangi biri için yetersiz olan atipili vakaları tanımlamak için önerilmiştir. 2023 sınıflamasında "foliküler neoplazm için şüpheli" teriminin kullanımı 'malignite açısından şüpheli' kategorisiyle karıştırılma potansiyeli nedeniyle kaldırılıp sadece "foliküler neoplazm" ifadesinin kullanımını önermektedir. Malignite şüphesi/Bethesda V kategorisi heterojen bir gruptur. İncelenen örneğin sitolojik özellikleri papiller tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu ve başka malign neoplazm için şüphe uyandırmaktayken, ancak kesin malign sınıfı için nitelik ve nicelik olarak yetersiz olduğunda kullanılır. Bethesda VI/ malign kategorisi sitolojik olarak malignite için kesin olduğunda kullanılır (30).

Tablo 2. Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi 2023 Kılavuzunda Önerilen Klinik Yönetim ile Cerrahi Olarak Rezeke Edilen Nodüllerin Takibine Dayanan Malignite Riski (30)

Diagnostik kategori	Malignite riski oranı	Yönetimi
Nondiagnostik	13	Ultrason rehberliğinde TİİAB tekrarı
Benign	4	Klinik ve ultrasonografik takip
Önemi belirsiz atipi	22	TİİAB tekrarı, moleküler testler, tanısal lobektomi veya gözlem-takip
Foliküler Neoplazm	30	Moleküler testler, tanısal lobektomi
Malignite şüphesi	74	Moleküler testler, lobektomi veya totale yakın tiroidektomi
Malign	97	Lobektomi veya totale yakın tiroidektomi

Önemi belirsiz atipi kategorisi nükleer ve nükleer olmayan atipi içeren şekilde alt sınıflara ayrılmıştır. Nükleer atipililerde ortalama malignite riski daha yüksek tespit edilmiştir. Cerrahi prosedürde lobektomi veya total tiroidektomi tipini belirlemek için moleküler testlerle analiz yapılabilir (30). TİİAB sonrası ilk değerlendirmede nondiagnostik raporlanan nodüller

tamamen kistik değilse biyopsi tekrarı önerilir. Nodülün kistik komponenti arttıkça nondiagnostik raporlanma ihtimali artmaktadır. Nondiagnostik nodüllerde re-biyopsi için genellikle 3 ay beklenmektedir. TİİAB'ı tekrarlamak, küçük kistik bileşenli nodüllerin %60-80'inde tanısal yorum sağlar. Ardışık iki nondiagnostik raporlanan vakalarda, klinik-sonografik takip veya cerrahi düşünülmelidir. 2015 ATA kılavuzu, ilk yapılan biyopsi sonucu AUS/FLUS geldiğinde tekrar TİİAB veya moleküler test ile konservatif yönetim tavsiye etmektedir. Tekrar TİİAB yapılması daha kesin sitolojik veri sağlamaktadır. AUS/FLUS için tek başına BRAF V600E mutasyon testi düşük duyarlılık gösterirken, genişletilmiş mutasyon panelleri yüksek duyarlılık gösterir. Cerrahi uygulanmayan nodüllerde takibin sürdürülmesi, hasta tercihi, mevcut klinik risk faktörleri, sitolojik, moleküler, klinik ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır. Nodüller klinik ve sonografik açıdan değerlendirildikten sonra, doğrudan cerrahiye yönelmek yerine malignite risk değerlendirme verilerini desteklemek için moleküler testler kullanılabilir (9).

8. Tiroid Kanseri Tanı ve Tedavi Yönetimi

PTK genellikle sporadik görülen, en yaygın endokrin malignitedir. PTK için çocukluk çağında radyasyon maruziyeti en önemli çevresel risk faktörüdür. PTK'deki en yaygın moleküler değişiklik, BRAF ve RAS somatik mutasyonu ve RET füzyonu olarak bilinmektedir. PTK ortalama 20-30 mm boyutunda, sert ve infiltratif görünümde, beyaz renkli tümördür. Foliküler kaynaklı yüksek dereceli (anaplastik olmayan) tiroid karsinomu; anaplastik olmayan, mitoz sayısı ve tümör nekrozu ile tanımlanan yüksek dereceli özelliklere sahip foliküler hücre karsinomudur. Genellikle 40-60 mm boyutlu, büyük, solid vasıfta kitlelerdir. Çoğunlukla kapsülle çevrili, makroskobik olarak invaziv, iyi diferansiye karsinomlara göre daha yaşlı hastalarda gelişen, agresif özelliklere sahiptir. Prognozu iyi diferansiye foliküler karsinomu ile anaplastik karsinom arasındadır. Tanı anında hastaların %20-25'inde uzak metastaz saptanmakta, 5 yıllık sağ kalım %50-70 civarında seyretmektedir. MTK, parafoliküler C hücre kaynaklı, iyi sınırlı, kapsül içermeyen, solid sarı kesit yüzü içeren kitlelerdir. Vakaların %25'i germline RET mutasyonu ile ilişkilidir. Kitlenin çapı <1 mm veya tiroid lobunu kaplayacak kadar büyük boyutlara ulaşabilir. Sporadik MTK tek taraflı görülürken, kalıtsal MTK iki taraflı ve çok odaklı görülmektedir. MTK vakalarının %25'inde MEN2 saptanmıştır. Bazı vaka serilerinde tespit edilen servikal lenf nodu oranı %75 ve uzak metastaz oranı %10 olarak saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım hastalığın evresine bağlı olmak şartıyla %75-96'dır. Kalıtsal MTK'da, biyokimyasal ve genetik tarama ile hastalığın erken tespiti prognozda önemli bir faktördür (31). Hücrel sinyal yolunu kodlayan genlerdeki mutasyon ve translokasyonlar, çoğu

tiroid malignitesinin genetik temelini oluşturmaktadır. BRAF nokta mutasyonu, papiller kanser ve papiller kanser ilişkili anaplastik kansere neden olan en yaygın mutasyondur. RET translokasyonu papiller kanserin %7'sinde görülür. RAS mutasyonları, foliküler varyant tiroid kanserinde görülmektedir. Anaplastik kanserli hastaların %50-80'inde erken inaktive edici mutasyonlara ek olarak p53 geninin inaktive edici mutasyonu tanımlanmıştır. Hızla büyüyen kitle ve bası semptomlarının oluşmasıyla kendini gösterir. Vakalar hastane başvurusunda yüksek ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi şikâyetler tarifleyebilmektedir (32).

8.1. Papiller ve Foliküler Tiroid Kanserlerinin Yönetimi

PTK ve FTK'nın ana tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur, ardından endikasyon oluşursa radyoaktif iyot ablasyonu (RAI) ve L-tiroksinle baskılama tedavisi uygulanmaktadır. Dirençli ve ileri vakalarda nadiren radyasyon ve kemoterapi tedavileri düzenlenmektedir (32). Tiroid cerrahisi için lobektomi, totale yakın tiroidektomi veya total tiroidektomi işlemleri tercih edilir (33). Postoperatif takipte tümör belirteci olarak tiroglobulin kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde kalıntı tiroid dokusunun ablasyonu, subklinik mikrometastazlar, lokal ve uzak metastazlar için oral yoldan RAI tedavisi uygulanmaktadır. Vücutta sadece tiroid dokusu iyotu tuttuğu için diğer dokulara zarar vermeden bezde ve vücutta yayılmış kanserli tiroid hücrelerini yok eder (32,33). Postoperatif dönemde L-tiroksin replasmanı ile TSH hormonu baskılaması sağlanarak; rezidü kanserli hücre-dokuların uyarılmasının en aza indirilmesi hedeflenir. ATA kılavuzu TSH hedef değerini; yüksek riskli hastalar için <0.1 mIU/mL, orta riskli hastalar için 0.1-0.5 mIU/mL, düşük riskli hastalar için 0.5-2.0 mIU/mL olmasını önermektedir. Kemik ve akciğere küçük, uzak metastazlar için RAI kullanılması, diğer tedavi seçenekleri olarak radyoterapi ve sistemik kemoterapi önerilmiştir. RAI tedavisine rağmen hızla ilerleyen metastatik hastalığı olan ve yüksek metastatik hastalık yükü olanlarda sistemik kemoterapi verilmesi önerilir. Diferansiye tiroid kanserinde sistemik kemoterapi için anti-anjiyogenik kinaz inhibitörleri (lenvatinib, sorafenib), BRAF kinaz inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib), MEK inhibitörleri (trametinib, kobimetinib), NTR kinaz inhibitörleri gibi kinaz inhibitör sınıfı ve RET inhibitörü (selpercatinib) gibi ajanlar kullanılmaktadır. Hedefe yönelik tedavi belirli kanser hücrelerini tanımak ve saldırmak için kullanılan tedavi türüdür. Tirozin kinaz inhibitörleri tümörün büyümesi için gereken sinyali engeller. Protein kinaz inhibitörü tedavisi ise hücre büyümesinde gerekli proteinleri bloklar ve kanser hücrelerini öldürür (33). Seçilecek ajan gen mutasyonu veya sinyal yollarında düzensizliklerin oluşumuna göre belirlenir (32). Kanser prognozu tümörün tipi, boyutu, metastazın derecesi, hasta yaşı ve rezeksiyon uygunluğuna göre belirlenmektedir. 5 yıllık sağkalım %95 civarındadır ve prognoz genelde iyi seyirlidir (34).

8.2. Medüller Tiroid Kanserinin Yönetimi

Medüller tiroid karsinomu tedavisinin temelini total tiroidektomi, lokal metastazların rezeksiyonu ve preoperatif dönemde lenf nodu metastazı kanıtlanmamış hastalarda profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu oluşturmaktadır. Kemoterapötiklerin dirençli vakaların bir kısmında faydalı olduğu belirlenmiş; lokal ileri/metastatik medüller kanserin tedavisinde; vandetanib, cabozantinib veya selpercatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Lokalize kanserin tedavisinde ise total tiroidektomi ve radyoterapi önerilmektedir. RAI tedavisi bu kanserde kullanılmaz. Uzun dönem takibinde kalsitonin, boyun ultrasonu ve muayene önerilmektedir (32,33).

8.3. Anaplastik Tiroid Kanserinin Yönetimi

Anaplastik tiroid kanseri tedavi yönetiminde rezektabl olan kitlenin cerrahiyle çıkarılması dışında BRAF V600E mutasyon durumuna göre kanserin evrelemesi yapılır. BRAF V600E mutasyonu pozitif hastalarda hedefe yönelik tedavi için BRAF kinaz inhibitörleri uygulanır. Dabrafenib ve trametinib gibi kemoterapötikler tedavide kullanılır. BRAF mutasyonu negatif hastalarda ise radyasyon ve sitotoksik kemoterapi tedavisi önerilmektedir. Trakea ve damarlara lokal invazyon ve uzak metastazlar, hızlı ilerleme nedeniyle tanı anında sık görülür. Lokal invazyon nedeniyle kitle rezeke edilemez hale gelebilir. Semptomları hafifletmek amacıyla yüksek riskli vakalarda konservatif cerrahi, palyatif tiroidektomi, trakeostomi işlemleri, radyoterapi ve kemoterapi verilmesi düşünülebilir. Anaplastik kanser evre 4 olarak kabul edilmektedir ve ölüm oranı ise %100'e yakın seyretmektedir (32,33).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2012-2022 yılları arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniklerine başvuran, tanısal amaçlı TİİAB yapılan, sonucu önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz foliküler lezyon, malignite şüphesi, nondiagnostik sitoloji, foliküler neoplazm, malign neoplazm olarak Bethesda sistemine göre raporlanan ve tiroidektomi yapılan hastalar alınmıştır. Tanısal amaçlı TİİAB yapılan toplam 875 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların biyopsi raporları, tiroid ultrason raporları, tiroid fonksiyon testleri, cerrahi sonrası patoloji raporları incelenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce 22.02.2022 tarihli ve 05/08 sayılı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınmıştır.

Olguların tiroid ultrason raporları nodül çapı, nodül sayısı, ekojenitesi, mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon varlığı, nodüle eşlik eden lenfadenopati varlığı, nodülün yapısı, sınır düzensizliği, nodülün sertliği yönünden değerlendirilmiştir. Tiroid nodüllerinin boyutu, en büyük nodülün büyüklüğüne göre <10 mm, ≥10 ve <15 mm, ≥15 ve <20 mm arası, >20 mm, olmak üzere 4 grupta değerlendirilmiştir. Nodülün iç yapısı solid, kistik veya semisolid olarak üç gruba ayrılmıştır. Nodül sayısı ise tek ve multinodüler olmak üzere iki grupta ele alınmıştır. Ekojenite; hipoekoik, izoekoik ve hiperekoik olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu parametreler üzerinden histopatolojik sonuçlara göre anlamlılık araştırılmıştır. Ultrason işlemi tüm hastalar için radyoloji ve endokrinoloji polikliniğinde 8 mhz yüksek çözünürlüklü lineer prob Applio 500, Toshiba Medikal (Tokyo, Japonya) model cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bethesda Sistemi'ne göre TİİAB sonuçları 'nondiagnostik', 'önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz foliküler lezyon', 'foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi', 'malignite şüphesi' ve 'malign' raporlanan gruplar çalışmaya dahil edilmiştir. Bethesda 2023 sınıflamasına göre 'önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon' kategorileri 'önemi belirsiz atipi' olarak gruplanmıştır. 'Foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi' kategorileri 'foliküler neoplazi' olarak gruplanmıştır. Tekrarlanan sitolojisi olan olgularda, olgunun bölümümüzde tanısı konulmuş son TİİAB raporu dikkate alınmıştır. Tiroidektomi materyallerinin histopatoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda postoperatif histopatoloji raporları benign ve malign olarak 2 gruba ayrılmıştır. Papiller, foliküler, anaplastik ve medüller tiroid karsinomları malign grupta değerlendirilmiştir. Benign grupta nodüler guatr, adenomatöz hiperplazi, tiroititler ve adenomları içermektedir.

Tiroid biyopsisinden 1 ay öncesine kadar bakılmış olan TSH ve anti-TPO değerleri taranmıştır. TSH (Kemilüminesans çalışması, immünassay sistemi, Siemens Healthcare, Almanya) kitleri kullanılarak hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır. TSH referans aralığı 0.35-5.5 mIU/mL olarak belirlenmiştir. Tiroid otoantikorları hastane laboratuvarında (Kemilüminesans çalışması, immünassay sistemi, Siemens Healthcare, Almanya) çalışılmış, 50 IU/mlt'den yüksek değerler pozitif, diğerleri negatif olarak sınıflanmıştır.

İstatistiksel analizler yapılırken IBM Statistical package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Malignite için bağımsız öngördürücü faktörler araştırılırken lojistik regresyon analizi ve nitelik ifade eden kategorik veriler gruplar arasında karşılaştırılırken ki-kare testi ve fisher exact testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin sunumu olgu sayısı ve yüzde şeklinde, nicel verilerin sunumu ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer şeklinde yapılmıştır. İstatistiksel olarak, 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yaptığımız retrospektif değerlendirmede 2012-2022 yılları arasında yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 3017 hasta incelenmiş; çalışmaya önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon olarak raporlanan 330(%37.7) hasta, nondiagnostik raporlanan 396(%45.3) hasta, foliküler neoplazi olarak raporlanan 24(%2.7) hasta, kuşkulu sitoloji olarak raporlanan 108(%12.3) hasta ve malign sitoloji olarak raporlanan 17(%1.9) hasta olmak üzere toplam 875 olgu alınmıştır.

Tablo 3. Yıllara Göre Benign Dışı Raporlanan TİİAB Sayısı

Biyopsi Yılı	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Toplam
Frekans	4	14	23	56	69	89	168	136	25	81	210	875
Yüzde(%)	0.5	1.6	2.6	6.4	7.9	10.2	19.2	15.5	2.9	9.3	24	100

İncelemenin yıllara göre dağılımında biyopsi sonucu benign dışı raporlanan hasta sayısına en yüksek 210 vakayla 2022 yılında ulaşılmıştır. 2012 yılından 2022 yılına doğru her yıl benign dışı tanımlanmış biyopsi rapor sayısı artmakla birlikte 2019-2021 yılları arasında covid-19 pandemisi nedeniyle yapılan biyopsi sayısında düşüş olduğu düşünülmüştür.

Benign dışı raporlanan 875 hastanın 665'i(%76) kadın, 210'u(%24) erkekti. Biyopsi yapılan nodüllerin boyut değerlendirilmesinde ultrasonda ölçülen en büyük çap seçilmiştir. Buna göre; 10 mm'den küçük nodülü olan hasta sayısı 82(%9.4), ≥ 10 mm ve < 15 mm arası nodülü olan hasta sayısı 169 (%19.3), ≥ 15 mm ve < 20 mm arası nodülü olan hasta sayısı 168(%19.2), ≥ 20 mm nodülü olan hasta sayısı 456(%52.1) olarak tespit edilmiştir.

Biyopsi yapılan 875 hastanın yaş ortalaması 52.43 ± 13.83 , median yaşı 52.0, maksimum yaş 97, minimum yaş 17 olarak saptanmıştır. Bu hastaların 789'unun son 1 ayda bakılan güncel TSH değerine ulaşılmıştır. TSH ortalaması 1.92 ± 2.36 mIU/mL, median TSH değeri 1.40 mIU/mL, minimum TSH değeri 0 mIU/mL, maksimum TSH değeri 38.5 mIU/mL olarak tespit edilmiştir. Biyopsi yapılan 875 hastadan, cerrahi uygulanan 264'ünün postoperatif histopatoloji raporları incelenmiştir. Bu hastaların 158'i(%59.8) benign, 106'sı(%40.2) kanser lehine raporlanmıştır. Tiroidektomi sonucu benign gelen 158 hastanın 123'ü(%77.8) kadın, 35'i(%22.2) erkekti. Tiroidektomi sonucu malign grupta yer alan 106 hastanın 81'i(%76.4) kadın, 25'i(%23.6) erkekti.

Postoperatif histopatolojisi benign olan hastaların ortalama yaşı 50.05 ± 12.67 , median yaşı 50.0, minimum yaşı 18, maximum yaşı 75 iken, malign grupta bulunan hastaların ortalama yaşı 47.50 ± 13.45 , median yaşı 48, minimum yaşı 17, maximum yaşı 86 olarak tespit edildi. Ameliyat sonucu benign gelen hastaların ortalama TSH değeri 2.28 ± 3.00 mIU/mL, median TSH değeri 1.36 mIU/ml iken, malign gruptaki hastaların ortalama TSH değeri 1.73 ± 1.42 mIU/mL, median TSH değeri 1.37 mIU/mL olarak tespit edilmiştir. Postoperatif histopatolojisi malign grupta yer alan 81 kadın hastanın yaş ortalaması 45.27 ± 12.96 , median yaşı 46, minimum yaşı 17, maximum yaşı 86 iken, malign grupta bulunan 25 erkek hastanın yaş ortalaması 54.76 ± 12.67 , median yaşı 58, minimum yaşı 24, maximum yaşı 72 olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Tiroidektomi Öncesi Yapılan TİİAB Sonuçlarının Dağılımı

Tiroidektomi sonucu	Biyopsi sonucu	n=sayı	%=yüzde
Benign	Aus	66	41.8
	Kuşkulu	37	23.4
	Malign	2	1.3
	Nondiagnostik	40	25.3
	Foliküler neoplazi	13	8.2
	Total	158	100
Malign	Aus	36	34
	Kuşkulu	41	38.7
	Malign	14	13.2
	Nondiagnostik	8	7.5
	Foliküler neoplazi	7	6.6
	Total	106	100

Tablo 5. Postoperatif Histopatoloji Sonuçlarının Kan Tetkikleri ve Ultrason Özellikleri ile İlişkisi

		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
Anti-TPO *	Negatif	7 (63.6)	7 (53.8)	0.697
	Pozitif	4 (36.4)	6 (46.2)	
	Toplam	11 (100)	13(100)	
Nodül boyutu <10 mm	Yok	155(98.7)	95(89.6)	< 0.001
	Var	2 (1.3)	11 (10.4)	
Nodül boyutu ≥10,<15 mm	Yok	138 (87.9)	80(75.5)	0.009
	Var	19 (12.1)	26(24.5)	
Nodül boyutu ≥15,<20 mm	Yok	133(84.7)	87(82.1)	0.57
	Var	24 (15.3)	19(17.9)	
Nodül boyutu ≥20 mm	Yok	45 (28.7)	56(52.8)	<0.001
	Var	112(71.3)	50(47.2)	
Mikrokalsifikasyon	Yok	134(84.8)	68(64.2)	<0.001
	Var	24 (15.2)	38(35.8)	
Makrokalsifikasyon	Yok	131(82.9)	93(87.7)	0.284
	Var	27 (17.1)	13(12.3)	
Düzensiz sınır	Yok	142(89.9)	69(65.1)	<0.001
	Var	16(10.1)	37(34.9)	
Ön-arka çap artışı*	Yok	157(99.4)	101(95.3)	0.04
	Var	1 (0.6)	5(4.7)	
Sert karakterli nodül*	Yok	158(100)	100(94.3)	0.004
	Var	0(0.0)	6(5.7)	
Patolojik lenf nodu*	Yok	157(99.4)	100(94.3)	0.018
	Var	1(0.6)	6(5.7)	
Solid yapı	Yok	76(48.1)	22(20.8)	<0.001
	Var	82(51.9)	84(79.2)	
Kistik yapı*	Yok	154(97.5)	104(98.1)	1.000
	Var	4(2.5)	2(1.9)	
Semisolid yapı	Yok	86 (54.4)	87(82.1)	<0.001
	Var	72(45.6)	19(17.9)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değerleri ki-kare testi sonuçlarıdır.				
*fisher exact testi uygulanmıştır.				

Anti-TPO ve postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.697).

Nodül boyutunun <10 mm olması ve postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Nodül boyutu 10 mm'in altındaki hastaların %84.6'sı malign, %15.4'ü benign raporlanmıştır. Nodül boyutunun ≥ 10 ve <15 mm arasında olması postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.009$). Boyutu ≥ 10 mm ve <15 mm arasında olan nodüllerin %57.8'i malign iken, %42.2'si benign raporlanmıştır. Nodül boyutunun ≥ 15 mm ve <20 mm arasında olması özelliği ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.570$). Nodül boyutunun ≥ 20 mm özelliği ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). ≥ 20 mm üstündeki nodüllerin %69.1'i benign, %30.9'u malign saptanmıştır.

Mikrokalsifikasyon ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır ($p<0.001$). Mikrokalsifikasyon özelliği olan hastaların %61.3'ü malign, %38.7'si benign saptanmıştır. Makrokalsifikasyon ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.284$).

Düzensiz sınır özelliği ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Düzensiz sınırlı nodüllerin %69.8'i malign, %30.2'si benign saptanmıştır.

Ön-arka çap artışı ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.04$). Ön-arka çap artışı olan nodüllerin %83.3'ü malign, %16.7'si benign saptanmıştır.

Sert nodül özelliği ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.004$). Sert karakterli nodüllerin postoperatif histopatolojisi %100 malign raporlanmıştır.

Patolojik lenf nodu özelliği ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.018$). Ultrason bakısında patolojik lenf nodundan şüphelenilen nodüllerin %85.7'si malign, %14.3'ü benign raporlanmıştır.

Nodülün solid karakteri ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Malign gelen hastaların %79.2'sinde solid yapı varken, %20.8'inde solid yapı yoktur. Kistik nodül ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1.000$). Semisolid karakterli nodül ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır($p<0.001$). Semisolid nodüllerin %79.1'i benign, %20.9'u malign saptanmıştır.

Tablo 6. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve TİİAB Sonuçları İlişkisi

		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
TİİAB sonucu	Önemibelsiz atipi	66(41.8)	36(34)	<0.001
	Kuşkulu sitoloji	37(23.4)	41(38.7)	
	Malign sitoloji	2(1.3)	14(13.2)	
	Nondiagnostik	40(25.3)	8(7.5)	
	Foliküler neoplazi	13(8.2)	7(6.6)	
	Toplam	158(100)	106(100)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri ki-kare testi sonucudur.				

TİİAB sonuçları ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde; kuşkulu sitoloji, malign sitoloji ve nondiagnostik sitoloji ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). ‘Kuşkulu sitoloji’ olarak raporlanan nodüllerin %52.6’sı malign, %47.4’ ü benign, ‘malign sitoloji’ raporlanan nodüllerin %87.5’i malign, % 12.5’ i benign saptanmıştır. ‘Nondiagnostik’ raporlanan nodüllerin %83.3’ü benign, %16.7’si malign bulunmuştur.

Tablo 7. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Cinsiyet İlişkisi

		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	123(77.8)	81(76.4)	0.785
	Erkek	35(22.2)	25(23.6)	
	Toplam	158(100)	106(100)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri ki-kare testi sonucudur.				

Cinsiyet ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.785$).

Tablo 8. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Tümör Boyutu İlişkisi

Tümör boyutu		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
	<10 mm	3(1.9)	12(11.3)	<0.001
	≥10,<15 mm	19(12)	26(24.5)	
	≥15,<20 mm	24(15.2)	18(17)	
	≥20	112(70.9)	50(47.2)	
	Toplam	158(100)	106(100)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri ki-kare testi sonucudur.				

Tümör boyutu ile postoperatif histopatoloji raporları değerlendirildiğinde; <10 mm, ≥10 ve <15 mm malignite açısından anlamlı ilişki varken, ≥20 mm olan nodüllerde benignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.001). <10 mm nodüllerin %80'i malign, %20'si benign, ≥10 ve <15 mm nodüllerin %57.8'i malign, %42.2'si benign, ≥20 mm nodüllerin %69.1'i benign, %30.9'u malign saptanmıştır.

Tablo 9. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Ekojenite İlişkisi

Ekojenite		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
	Hipoekoik	84(54.9)	88(83)	<0.001
	İzoekoik	57(37.3)	16(15.1)	
	Hiperekoik	12(7.8)	2(1.9)	
	Toplam	153(100)	106(100)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri ki-kare testi sonucudur.				

Ekojenite ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde, hipoeoik nodüllerde malignite yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.001). Malign nodüllerin %83'ü hipoeoik, %15.1'i izoeoik, %1.9'u hiperekoiktir.

Tablo 10. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Solid-Kistik Yapı İlişkisi

		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
Solid-Kistik Yapı*	Solid	82(51.9)	84 (80)	<0.001
	Kistik	4(2.5)	2 (1.9)	
	Semisolid	72(45.6)	19 (18.1)	
	Toplam	158	105	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri fisher exact testi sonucudur.				

Solid-kistik karakter ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde solid nodüllerde malignite yönünde, semisolid karakterli nodüllerde ise benignite yönünde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Malign raporlanan nodüllerin %80'i solid, %18.1'i semisolid, %1.9'u kistik yapıdadır.

Tablo 11. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve Nodül Sayısı İlişkisi

Nodül Sayısı		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
	Tek nodül	51(32.3)	23(21.9)	0.067
	Multinodüler	107(67.7)	82(78.1)	
	Toplam	158(100)	105(100)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri ki-kare testi sonucudur.				

Multinodüler ve soliter nodül özelliğiyle postoperatif histopatoloji raporları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.067).

Tablo 12. Postoperatif Histopatoloji Sonuçları ve TSH İlişkisi

		Benign n(%)	Malign n(%)	p değeri
TSH değerine göre	≤0.35	20(13.1)	14(13.3)	0.198
	0.35-5.5	112(73.2)	84(80)	
	≥5.5	21(13.7)	7(6.7)	
	Toplam	153(100)	105(100)	
p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değeri fisher exact testi sonucudur.				

TSH düzeyi ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.198).

Tablo 13. Malignitede Bağımsız Ön Gördürücü Faktörler İçin Tek Değişkenli Regresyonu

	p değeri	OR	OR için % 95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Solid yapı	<0.001	3.539	2.014	6.218
Mikrokalsifikasyon	<0.001	3.120	1.732	5.620
Düzensiz sınır	<0.001	4.759	2.477	9.145
Hipoekojenite	<0.001	4.016	2.207	7.308
≥20 mm boyut	<0.001	0.359	0.214	0.600
≥10 mm-<15 mm	0.01	2.361	1.229	4.533
<10 mm	0.005	8.974	1.947	41.365
p<0.05 önem derecesi alınmıştır.				

Hipoekojenite özelliği olan nodüllerin izo ve hiperekoik nodüllere göre malign olabilirliği 4.016 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, GA: 2.207-7.308). Solid özelliği olan nodüllerin solid olmayan nodüllere göre malign olabilirliği 3.539 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, GA:2.014-6.218). Mikrokalsifikasyon özelliği olan nodüllerin mikrokalsifiye olmayan nodüllere göre malign olabilirliği 3.12 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, GA:1.732-5.620). Düzensiz sınırlı nodüllerin düzenli sınırı olan nodüllere göre malign olabilirliği 4.759 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, GA:2.477-9.145). Boyutu 10 mm'den küçük olan nodüllerin 10 mm ve üzeri nodüllere göre malign olabilirliği 8.974 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.005$, GA:1.947-41.365).



TARTIŞMA

Rutin görüntülemelerle saptanan tiroid nodüllerinin çoğunluğu iyi huyludur, ancak %5 ila %15'i malign karakterlidir (35). Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. 40 yaş üstünde, yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. Türkiye'de 18-65 yaş arasındaki ultrasonografik prevalans %23.5, 65 yaşın üzerinde sıklık %37 tespit edilmiştir (3). İleri görüntülemeler ve TİİAB ile tespit edilen asemptomatik nodüllerin sayısının artışına bağlı olarak son 10 yılda dünyada tiroid kanseri görülme sıklığında artış tespit edilmiştir (36). Tespit edilen nodüllerde malignitenin öngörülmesi için; nodül ön-arka çap boyutu, mikrokalsifikasyon varlığı, nodülün ekojenitesi, sınır düzensizliği, nodül sertliği, solid-kistik komponent içeriği gibi USG özellikleriyle değerlendirilmesi, radyasyon öyküsü, hasta yaşı, TSH, anti-TPO düzeyleri gibi faktörlerin araştırılmasıyla desteklenir (35).

Tiroid nodüllerinin kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi (9) nedeniyle birçok araştırmacı tiroid kanseri ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Türkiye'de tüm yaş gruplarında cinsiyete göre tüm kanserlerin yüzde dağılımında; kadınlarda %11 ile tiroid kanseri 2. sırada, erkeklerde ise az rastlanan kanserleri içeren diğer kanserler grubunda yer almaktadır (37). Tiroid kanserinin histolojik tiplere göre yüzde dağılımı 6572 vakada %94.3 papiller karsinom, %3.6 folliküler karsinom, %1.6 medüller karsinom, % 0.5 diğer şekildedir. Türkiye'de tiroid kanseri hastalarında tanı anında %86.2 lokal, %12.1 bölgesel metastaz, %1.6 uzak metastaz saptanmıştır (37). Ülkemizde kadınlarda en sık görülen 2. kanser iken, erkeklerde ise 8. sıradadır. Türkiye'de olduğu gibi diğer ülkelerde de tiroid kanseri sıklığı kadınlarda daha fazla olup, dünyanın birçok yerinde tiroid kanser insidansı belirgin şekilde artmıştır (37). Sağlık bakanlığının 2016'da yayınlanan raporunda tiroid kanseri etiyolojisinde obezite, iyot eksikliği, çocuklukta radyasyon maruziyeti ve kadın cinsiyet sıralanmıştır. Raporda ayrıca çoğu çalışmada görüldüğü gibi tiroid kanseri artıyor olmasına rağmen kanser türüne bağlı ölümlerin artmaması, daha çok erken evrede kanser artışı olması gibi nedenlerle insidans artışının gerçek bir artıştan kaynaklanmadığı belirtilmiştir. İnsidanstaki yükseklik artmış tanı ve kayıt başarısıyla ilişkilendirilmiştir (37). 2018 Türkiye verilerinde erkeklerde tiroid kanseri vaka sayısı 3003, kadınlarda tiroid kanseri vaka sayısı 10.870 olarak saptanmıştır (37). Literatürde Enewold ve ark., Witczak ve ark. tiroid kanseri insidansını kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulmuştur (36,38). Al-Hakami ve ark. ise tiroid kanser insidansını erkeklerde kadınlara göre daha yüksek tespit etmiştir (35). Yapılan bir çalışmada, nodül boyutu ≤ 2 cm olan kadınlarda papiller kanser insidansının erkeklere göre oranı 4.39:1 ve öldürücülüğü yüksek tiroid kanseri türlerinde cinsiyete göre oranı 1.02:1 olarak saptanmıştır (39). Otopsi

serilerindeki metaanalizde ise subklinik papiller kanserde cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterilmemiştir (39). Çalışmamızda postoperatif histopatoloji sonucu malign gelen kadın hasta sayısı 81(%76.4), erkek hasta sayısı 25(%23.6) bulunmuştur. Hem benign hem de malign nodül sayısı kadın cinsiyette daha fazla saptanmış olmasına rağmen cinsiyet ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır($p=0.785$). Bunun sebebi de örneklemin küçük olması ve istatistik sonuçlarını bu durumun etkilemesi ile açıklanabilir. Literatürde kadınlarda erkeklere göre tespit edilen insidans yüksekliği nedenleri tartışılmış; Caini ve ark. yaptığı meta-analizde menopozdaki kadınların tiroid kanseri riskinde azalma tespit etmiş, menstrüel ve üreme faktörlerinin östrojen reseptörleri aracılığıyla kanser etiyojijisinde rol oynayabileceğini ileri sürmüştür(40). Ancak başka bir çalışmada menstrüel, üreme veya hormonal geçmiş ile tiroid kanser riski arasında ilişki saptanmamıştır(41). Literatürde tiroid kanseri cinsiyet eşitsizliği; üreme sağlığı ziyaretleri nedeniyle kadınların sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanıyor olmasıyla, hekimlere kadınlardaki tiroid kanser sayısının fazla olduğunun öğretilmesi sonucu klinik düşünce kalıplarının oluşmasıyla, tanı yöntemlerinin aşırı kullanılmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (39,42).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı 2018 yılı verilerinde 100.000 kişide yaşa göre tiroid kanseri hızı dağılımı erkeklerde 65-69 yaş aralığında 19.5, kadınlarda ise 50-54 yaş grubunda 54.7 ile en yüksek düzeye ulaşmıştır (37). Enewold ve ark. ve El-Gammal ve arkadaşlarının çalışmalarında tiroid kanseri tanı yaşı ≥ 45 olan hastalarda <45 olanlara göre daha sık görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirmiştir(36,43). Al Hakami ve ark. tiroid kanserinin en sık yaşı ≥ 45 olanlarda görüldüğünü bildirmiştir ($p<0.001$)(35). Witczak ve ark. malign ve benign tanıli hastalar arasındaki yaş farkının anlamlı olmadığını bildirmiştir(38). Çalışmamızda tiroid kanseri tanıli kadınların yaş ortalaması 45.27 ± 12.96 , erkeklerin yaş ortalaması 54.76 ± 12.67 saptanmıştır. Türkiye’de ortalama menopoz yaşı 47 olarak tespit edilmiş olup (44) bayan hastalarda ortalama tiroid kanseri görülme yaşının menopoza giriş dönemine denk geldiği ifade edilebilir.

Tiroid nodülü değerlendirilmesinde TSH’nın diğer kriterlerle birlikte tanıya yardımcı olabileceği düşünülmüştür (45). Hayvan deneylerinin çoğu tiroid kanseri gelişiminde TSH’nın rolünü desteklemektedir (46). Literatürde TSH’nın malignite üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır(45). Mcleod ve ark. yüksek serum TSH düzeyini tiroid kanser riskinin artmasıyla ilişkili değerlendirmiştir. Yapılan meta-analizde daha yüksek serum TSH düzeyinin daha yüksek tiroid kanseri olasılığı ile ilişkili olduğu saptanmış, TSH’ı 4 mIU/mL olan hasta, TSH’ı 0 mIU/mL olan hastayla karşılaştırıldığında tiroid kanseri ihtimalinin 3 kat fazla olduğunu

öngörmektedir (45). Li ve ark. yüksek serum TSH düzeyinin tiroid kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir ($p<0.001$) (47). Matei ve ark. benign ve malign gruplar arasında TSH düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlemlememiştir (48). Hipertiroidinin tiroid kanserinde koruyucu olduğu düşünülürken, literatürde hipertiroidi ve kanser kombinasyonu için %21'e varan oranlar bildirilmektedir (49). Çalışmamızda TSH düzeyleri ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.198$). TSH'nin baskılanması, tiroid kanseri tedavisinin temel dayanak noktasıdır ve mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar vardır (50). Baskılanmış TSH düzeyinin tek başına kanser teşhisini ekarte ettirmeyeceği ve TSH yüksekliğinin kanser teşhisi koydurmayacağı bilinmelidir. TSH düzeyi, tek başına tanısal amaçla kullanılmamalıdır(45). Gelecekteki araştırmalar, serum TSH'nin tanısal kriterlere dahil edilmesinin geçerliliğini, bunun prognostik önemini ve tiroid kanserinin önlenmesinde terapötik TSH baskılama potansiyelini araştırmalıdır. Klinik olarak değerlendirilen hastalarda, TSH anormalliği tespit edildiğinde kolay ulaşılabilir, ucuz bir tetkik olması nedeniyle hastadan basitçe bir US görüntülemesi yapılabilir.

Retrospektif bir çalışmada nodüllere ultrasonla birlikte nodül elastografisi yapılmış, elastikiyet indeksi benign ve malign tiroid nodülü ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$)(51). Başka bir çalışmada karsinomlar, benign nodüllerden daha sert olmasına rağmen adenom ile karsinom veya iyi huylu nodüller arasında fark bulunmamıştır ($p=0.085$)(52). Literatürde araştırmacıların farklı sonuçlar elde etmesinin başında küçük popülasyon seçimleri ve 3 santimetreden büyük nodüllerde elastografinin güvenilirliğinin düşük olması gelmektedir (51). Çalışmamızda ultrasonda sert karakterli nodüller ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur($p=0.004$). Ancak dahil edilen nodüllerin sertliğinin nitelik olarak belirtilmesi, elastikiyet indeksi gibi ölçülebilir bir değer atfedilmemesi ve sert karakterli nodül sayısının az olması çalışmamızın eksik yönleridir.

Retrospektif bir çalışmada mikrokalsifikasyon ve intranodüler kalsifikasyon ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır($p=0.001$, $p=0.035$)(53). Yoon ve ark. yaptığı çalışmada 36.523 hastanın %0.08'inin mikrokalsifikasyon özelliğinin olduğunu ve bu hastalarda yüksek malignite oranı saptandığını (%61.5-75.7) bildirmiştir (54). Bilici ve ark. prospektif çalışmasında preoperatif USG'de ve postoperatif histopatolojik sonuçlarda makro ve mikrokalsifikasyon varlığını değerlendirmiş, ultrasonda görülen kalsifikasyonlarla malignite arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.976$). Postoperatif histopatolojik kalsifikasyon tespitinde de malignite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır($p=0.129$)(55). Brandstein ve ark. her karsinomda mikrokalsifikasyon saptamış, benign nodüllerde ise mikrokalsifikasyon tespit etmemiştir (52). Lee ve ark. mikrokalsifikasyon ile malignite arasında anlamlı ilişki saptamıştır ($p<0.001$)(56). Frates ve ark. noktasal kalsifikasyon varlığının kalsifikasyonsuz nodüllerdeki malignite oranıyla karşılaştırıldığında kanser olasılığını 3 kat artırdığını saptamıştır ($p<0.001$)(57). Çalışmamızda mikrokalsifikasyon ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızda nodülde mikrokalsifikasyon varlığı malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edilmiş, mikrokalsifikasyon içeren nodüllerin bu özelliği bulundurmeyen nodüllere göre malign olabilirliği 3.12 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$, GA:1.732-5.620).

Shi ve ark. makrokalsifikasyon ($p=0.072$) ve mikst kalsifikasyonu ($p=0.059$) benign nodüllerde daha sık bulmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır (58). Retrospektif bir çalışmada makrokalsifikasyon alt tipleri ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p>0.05$), makrokalsifikasyonun malignite için güvenilir bir kriter olmadığı tespit edilmiştir (59). Bizim yaptığımız çalışmada da örnek çalışmalardaki gibi makrokalsifikasyonla postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır($p=0.284$).

567 hastayla yapılan bir çalışmada soliter (tek) nodül ve multinodüler guatr arasında tiroid kanseri görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, soliter nodülün malignitenin habercisi olduğu düşünülmüştür ($p<0.001$) (35). Li ve ark. soliter nodüllerde tiroid kanseri görülme sıklığını, multinodüler guatra göre anlamlı derecede yüksek bildirmiştir ($p<0.001$)(47). Bazı araştırmacılar multinodüler guatrı, malignite riski düşük, iyi huylu bir durum olarak bildirmiştir (60). El-Gammal ve ark. ise soliter nodüllerle karşılaştırıldığında multinodüler guatrın malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur(43). Çalışmamızda postoperatif histopatoloji sonuçları ve multinodüler-soliter özelliği değerlendirildiğinde multinodüler özellikli hastaların malignite oranı daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.067$).

Tiroid nodülleri ekojenite açısından değerlendirildiğinde; yapılan bir çalışmada sadece benign nodüllerin yüksek hiperekoik olduğu görülmüş, tiroid karsinomlarının ekojenitesi benign nodüllerden daha düşük (hipoekoik veya hipoekoik görünüme yakın) saptanmıştır (52). Frates ve ark. hipoekoik nodüllerde malignite oranını izoekoik ve hiperekoik olan nodüllere göre daha yüksek tespit etmiştir ($p<0.02$)(57). Foliküler doku düzeninin olmaması malign papiller tiroid kanserinde hipoekojeniteye yol açabilir(61). Örnek çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da ekojenite ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel açıdan

anlamli fark saptanmıştır($p<0.001$). Postoperatif malign raporlanan 106 vakanın %83'ü hipoekoik karakterdedir. Çalışmamızda nodülün hipoekoik izlenmesi malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edilmiştir. Hipoekoijenite özelliğı olan nodüllerin izo ve hiperekoik nodüllere göre malign olabilirliğı 4.016 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, GA: 2.207-7.308). Klinisyenlerin US'de tiroidde hipoekoik nodül tespitinde, boyutuna bakılmaksızın daha dikkatli davranması ve hastanın takibe alınması önem arz etmektedir.

Shi ve ark. nodüllerde ön-arka çapta artışın malignite ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (58). Çalışmamızda ön-arka çap artışının postoperatif histopatoloji sonuçlarıyla ilişkisi değerlendirilmiş, istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir($p=0.04$). Ön-arka çapın artışı malignite yönünden yakın takibi gerektirmektedir.

Shi ve ark. genişten daha uzun bir şeklin, spiküle veya mikrolobüle marjın anlamlı derecede malignite ile ilişkili olduğunu, oval, yuvarlak şeklin ve pürüzsüz marjın ise benignite ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Spiküle veya mikrolobüle kenarlı nodüllerde malignite prevalansı anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır. Nodülde düzensiz kenar, hipoekoijenite ve mikrokalsifikasyon maligniteyle anlamlı derecede ilişkiliyken; düzgün kenar, izoekoik olması ve kalsifikasyon yokluğu benign nodül ile anlamlı derecede ilişkili saptamıştır(58). Çalışmamızda düzensiz kenar ve malignite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmiştir($p<0.001$). Nodüldeki düzensiz kenar varlığı malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edilmiştir. Düzensiz sınırlı nodüllerin düzgün sınırlı olanlara göre malign olabilirliğı 4.759 kat daha fazla bulunmuştur($p<0.001$, GA:2.477-9.145).

ABD'de 1980-2005 arasında evre ve boyuta göre papiller kanserle ilgili yapılan araştırmada papiller kanser sıklığındaki en büyük artış lokalize ve 1 cm altındaki küçük kitlelerde gözlenmesine rağmen, ileri evre ve 4 cm'den büyük boyutlu malign nodüllerde de artış görülmüştür (36). Retrospektif bir çalışmada en yüksek malignite riski 10-20 mm arasındaki nodüllerde tespit edilmişken, 20 mm'den büyük nodüllerde malignite riskinde artış saptanmış, 20 mm'e kadar olan boyutlarda tiroid kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (35). Albuja-Cruz ve ark. >4 cm grup ile <4 cm grup arasında malignite açısından anlamlı fark olmadığını bildirmiştir ($p=0.91$) (62) Kuru ve ark. ≥ 4 cm nodül boyutunda kanser sıklığının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (63). Yapılan bir çalışmada nodüller 5 mm'lik artışlarla boyut kategorilerine ayrılmış; boyutu maligniteyle karşılaştırdıklarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0.48$) (57). Literatürde çelişkili sonuçlar olması nedeniyle nodül büyüklüğünün maligniteyi öngörmeye tek başına güvenilir bir değişken olmadığı öne sürülmüştür (35). Bizim çalışmamızda ise tümör boyutu ile postoperatif

histopatoloji raporları değerlendirildiğinde; <10 mm, ≥10 ve <15 mm arasındaki nodüller malignite açısından, ≥20 mm olan nodüllerde benignite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.001). <10 mm nodüllerin %80'i malign, %20'si benign, ≥10 ve <15 mm nodüllerin %57.8' i malign, %42.2'si benign, ≥20 mm nodüllerin %69.1'i benign, %30.9' u malign saptanmıştır. ≥20 mm boyutlu nodüllerin varlığında hesaplanan Odds oranı 0.359 saptanmıştır, bu verilerle nodül büyüdükçe malignite riskinin azaldığı düşünülmüştür.

Hashimoto tiroiditi, otoimmün hadiseler tarafından tiroid bezinin tahrip edildiği ve sitokinlerin salınımıyla gelişen bir süreçtir (64). Bazı araştırmacılar tiroiditin prekanseröz lezyon olabileceğini savunurken, diğer araştırmalar tümör agresifliğini azaltan koruyucu faktör olduğunu savunmuştur (65). Literatürde papiller kanser tanımlı hastaların %23'ünde hashimoto tiroiditi bildirilmiştir (66). Anti-TPO'nun papiller kanserde tümör hücrelerinin yok edilmesine dahil olarak; kanser difüzyonunu, nüks gelişmesini ve kanseri yavaşlatma ihtimalinin olduğu düşünülmüştür (67). Tiroidi infiltre eden lenfositler, tümör büyümesini ve metastazı engelleyen sitotoksik T hücreleri içermektedir (68). Retrospektif olarak, preoperatif bakılan anti-TPO seviyeleri yüksek bulunmuş, fakat tiroid kanserini tahmin etmede anti-TPO seviyelerinin ölçümünün yardımcı bir yöntem olmadığı düşünülmüştür (49). Bizim çalışmamızda anti-TPO ve postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.697). Otoimmün hastalığın kanser oluşumuna etki edip etmediği veya kanser gelişiminin otoimmün aktiviteyi tetikleyip tetiklemediği belirsizliğini korumaktadır. Farklı popülasyonlarda insidansın geniş aralığı hashimoto tiroiditi tanısında baz alınan kriterlerle açıklanabilir; bazı araştırmacılar histoloji raporunu dikkate alırken, bir kısmı otoantikörlerin değerini de dahil etmiştir. Çalışmamızda anti-TPO sonuçlarına göre hashimoto tiroiditi tanısı değerlendirilmiştir. Çalışmaya ultrason bulgularına göre tiroidit tanısı almış hastalar dahil edilmemiştir. Otoimmün hastalığın kanser oluşumuna etkisini açıklamak için daha fazla sayıda hasta içeren ve ultrason bulgularına göre hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarında dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır.

Tiroid nodüllerinin bir kısmı hem solid (katı) hem de kistik alanlarla birlikte karışık yapıdadır. Yapılan bir çalışmada semisolid nodüllerdeki malignite sıklığı araştırılmış, nodülün solid özelliği baskın olduğunda malignite riski daha yüksek saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,04)(56). Başka bir çalışmada nodül ne kadar kistik olursa kanser olasılığı o kadar düşük tespit edilmiştir (57). Ancak başka bir çalışmada solid baskın ve kistik baskın olan nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(58). Bizim çalışmamızda solid-kistik karakter ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde

solid ve semisolid karakterle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Malign raporlanan nodüllerin %80'i solid, %18.1'i semisolid, %1.9'u kistik yapıdadır. Solid yapıli nodüllerin, kistik ve semisolid karakterli nodüllere göre malign olabirirliğı 3.539 kat daha fazla saptanmıştır ($p<0.001$, GA:2.014-6.218). Çalışmamız bahsettiğimiz literatür verileriyle uyumlu sonuçlanmıştır.

Al-Hakami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif TİİAB sitoloji bulguları, malignite insidansının Bethesda I sınıfından Bethesda VI sınıfına kadar arttığını ve en yüksek malignite insidansının malignitenin iyi bir öngörücüsü olan Bethesda VI'da kaydedildiğini göstermiştir($p<0.001$)(35). Bizim çalışmamızda ise kuşkulu sitoloji, malign sitoloji, nondiagnostik sitoloji ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış ($p<0.001$), 'kuşkulu sitoloji' raporlanan nodüllerin %52.6'sı malign, %47.4' ü benign, 'malign sitoloji' raporlanan nodüllerin %87.5'i malign, % 12.5' i benign saptanmıştır. 'Nondiagnostik' raporlanan nodüllerin %83.3' ü benign, %16.7'si malign saptanmıştır. Önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi tanıları ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki tüm bu bulgular tiroid kanseri değerlendirmesinde klinik, radyolojik ve sitolojik özelliklerin hep birlikte yorumlanarak malignite açısından ön fikir sahibi olmamıza yardımcı olabileceğı düşündürmüştür. Çalışmamızın limitasyonları; hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi nedeniyle hastaların tiroid kanseri tanısına etki eden radyasyon maruziyeti, aile öyküsü gibi faktörler araştırılamamıştır. Hastaların uzun dönem takibinin olmaması nedeniyle hastalığın prognozu, mortalitesi ile ilgili yorum yapılamamıştır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan ultrasonografi görüntülemesi, tanısal amaçlı yapılan biyopsilerin sitolojik incelemeleri insan bağımlı tetkikler olup, inceleyen hekimlerin klinik tecrübesi ile anlam kazanacağı kanısına varılmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada 2012-2022 yılları arasında tiroid biyopsisi yapılan 3017 hasta dosyası incelenmiş; benign dışı raporlanmış 875 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların 665'i (%76) kadın, 210'u (%24) erkek saptanmıştır. Olguların yaş ortalaması 52.43 ± 13.83 , median yaşı 52.0 (min:17, max:97 yaş) saptanmıştır. Bu hastaların 789'unun son 1 ayda bakılan TSH ortalaması 1.92 ± 2.36 mIU/ml, median TSH değeri 1.40 mIU/mL (min:0 mIU/mL, max:38.5 mIU/mL) olarak tespit edilmiştir. Bu olgulardan tiroidektomi ameliyatı olmuş 264 hastanın postoperatif histopatoloji raporları incelenmiştir. Bu hastaların 158'i (%59.8) benign, 106'sı (%40.2) kanser lehine raporlanmıştır. Benign raporlanan hastaların 123'ü (%77.8) kadın, 35'i (%22.2) erkekti. Malign raporlanan hastaların 81'i (%76.4) kadın, 25'i (%23.6) erkekti. Malign grubun ortalama yaşı 47.50 ± 13.45 , median yaşı 48 (min:17, max:86) tespit edilmiştir. Postoperatif dönemde benign raporlanan olguların ortalama TSH değeri 2.28 ± 3.00 mIU/mL, median TSH değeri 1.36 mIU/ml iken, malign gruptaki hastaların ortalama TSH değeri 1.73 ± 1.42 mIU/mL, median TSH değeri 1.37 mIU/mL olarak tespit edilmiştir. Postoperatif histopatolojisi malign grupta yer alan kadınların yaş ortalaması 45.27 ± 12.96 , median yaşı 46 (min:17, max:86) iken, malign gruptaki erkeklerin yaş ortalaması 54.76 ± 12.67 , median yaşı 58 (min:24, max:72) saptanmıştır.

Anti-TPO ve TSH düzeyi ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.697$, $p=0.198$). Cinsiyet ile postoperatif histopatoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.785$). Nodül sayısı ile postoperatif histopatoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.067$). Makrokalsifikasyon ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.284$). Kistik yapıdaki nodüller, nodül boyutunun ≥ 15 mm ve < 20 mm arasında olması ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1.00$, $p=0.570$). TİİAB sonucu önemi belirsiz atipi ve foliküler neoplazi raporlanan olgularla postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Ekojenite ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış, hipoekojen nodüllerin tek değişkenli regresyon analizinde malignite için bağımsız ön gördürücü faktör olduğu tespit edilmiştir (OR:4.016, GA: 2.207-7.308, $p<0.001$). Düzensiz sınır özelliği ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış, tek değişkenli regresyon analizinde malignitede bağımsız ön gördürücü faktör olduğu saptanmıştır (OR:4.759, GA:2.477-9.145, $p<0.001$). Solid yapıdaki

nodüller malignite için bağımsız ön gördürücü faktör olarak belirlenmiştir (OR:3.539, GA: 2.014-6.218, $p<0.001$). <10 mm boyutlu nodüller ve ≥ 10 - <15 mm arasında olan nodüller malignite yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). 10 mm'den küçük nodüller için OR:8.974, GA:1.947-41.365, $p<0.005$, ≥ 10 ve <15 mm arasındaki nodüller için OR:2.361, GA:1.229-4.533 olarak hesaplanmıştır. Nodül boyutunun ≥ 20 mm olması ise benignite açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Mikrokalsifikasyonun tek değişkenli regresyon analizinde OR: 3.120 GA:1.732-5.620, $p<0.001$ saptanmış, malignite için bağımsız ön gördürücü faktör olarak tespit edilmiştir. Ön-arka çap artışı ($p=0.04$), sert nodül özelliği ($p=0.004$), patolojik lenf nodu varlığı ($p=0.018$) ile postoperatif histopatoloji raporları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. TİİAB sonucu kuşkulu sitoloji, malign sitoloji ve nondiagnostik raporlanan olguların postoperatif histopatoloji sonuçlarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$).

Tiroid nodülü tanısında ince iğne aspirasyonu ile alınan örnekler malign-benign lezyon ayrımı için değerlendirilerek nodülün takibi, gerekirse cerrahi tekniğin belirlenmesi sağlanıp; mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır. TİİAB basit, ucuz, güvenli ve büyük oranda kabul gören bir yöntemdir. Ancak aspirasyon biyopsisinde sitolojisi belirsiz hastalar için USG özellikleri veya klinik özellikler kullanarak başarılı bir algoritim geliştirmenin mümkün olabileceği düşünülmüştür. Yaptığımız çalışmada USG'de mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, ön-arka çapta artış, hipoekojenite, solid yapıda nodül, <10 mm boyutlu nodüller, ≥ 10 - <15 arasında boyutu olan nodüller, patolojik lenf nodu varlığı daha yüksek malignite riskini gösterir ve klinisyeni tekrar TİİAB ile nodülü daha fazla değerlendirmeye sevk etmelidir. Klinisyenler, bu bulguları sitolojisi belirsiz hastalarda, hasta yönetim protokolleri için ve operasyon kararını belirlerken tamamlayıcı bir belirteç olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

1. Fitzpatrick TH, Siccardi MA. Anatomy, head and neck: Adam's apple. 2023 Apr 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
2. Braun D, Schweizer U. Thyroid hormone transport and transporters. Vitam Horm. 2018;106 sayfa:19-44.
3. Canpolat AG, Şahin M. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023, bölüm 10, tiroid nodülleri , sayfa:123
4. Sak SD, Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023, 7. Baskı (çevrimiçi yayın) bölüm 28, Dünya sağlık örgütü 2022 sınıflaması temelinde tiroid tümörlerinin patolojik özellikleri, Sayfa 329-336
5. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):329-49.
6. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid nodule. 2022 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
7. Canpolat AG, Şahin M, Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023, 7. Baskı (çevrimiçi yayın) bölüm 10 tiroid nodülleri ,Sayfa 126
8. Karataş, A., Giray, S., Peker, Ö., Aydın, Ö., İnce, U., Alagöl, F. vd. (2009). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları. Turkish Journal of Surgery, 25(3), 092-096
9. Meriçöz ÇA, Ceyhan K, Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023, 7. Baskı (çevrimiçi yayın), bölüm 27, tiroid sitolojisi ,Sayfa 311-322
10. Miles B, Srinivasan VN. Embryology, pharyngeal pouch. 2023 Apr 3. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—.
11. Nilsson M, Williams D. On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: C cell story revisited. Eur thyroid J. 2016 Jul;5(2):79-93.
12. Rosen RD, Sapra A. Embryology, thyroid. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—.
13. Moore KL, Persaud TVN, Klinik yönleriyle insan embriyolojisi, Nobel tıp kitabevleri, Türkçe 2. Baskı, bölüm 9, faringeal kompleks, sayfa: 173-174

14. Junqueira LC, Carneiro J. Temel histoloji text ve atlas, Nobel tıp kitabevleri, Türkçe 2009, bölüm 20, endokrin bezler ,sayfa: 411
15. Ozan H. Ozan anatomi klinisyen tıp kitabevleri 2. Baskı, Ankara-2005 bölüm 8, endokrin sistem sayfa: 467-468
16. Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1830(7):3965-73.
17. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012 Sep;122(9):3035-43.
18. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*. 2009 Mar;150(3):1091-6.
19. Okuyucu, A., & Alaçam, H. (2012). İyot metabolizması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 277-279.
20. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
21. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Fizyoloji, Tiroid Fonksiyonu. [13 Mart 2023'te güncellendi]. [İnternet]StatPearlsPublishing; 2023 Ocak.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
22. Merson J. Hypothyroidism. *JAAPA*. 2018 Dec;31(12):43-44.
23. Şengöz, Tuba, et al. "Tiroid nodüllerinde ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi." *Duzce Medical Journal* 11.2 (2009): 26-32.
24. Ersoy R, Topaloğlu O, Türkiye endokrin ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023, 7. Baskı (çevrimiçi yayın), bölüm 2; tiroid ve lenf nodu sonografisi ve elastografi, sayfa; 15-18
25. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, Maloof F, vanSonnenberg E, Hall DA ve ark. High-resolution real-time sonography of the thyroid. *radiology*. 1982 Nov;145(2):431-5.
26. Ersoy R, Topaloğlu O, Türkiye endokrin ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023, 7. Baskı (çevrimiçi yayın), bölüm 2; tiroid ve lenf nodu sonografisi ve elastografi sayfa 20-28
27. Huang K, Gao N, Zhai Q, Bian D, Wang D, Wang X. The anteroposterior diameter of nodules in the risk assessment of papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(10):e9712.

28. Jasim S, Dean DS, Gharib H. Fine-needle aspiration of the thyroid gland. 2023 Mar 23. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E vd. editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
29. Tafti D, Schultz D. Thyroid nodule biopsy. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
30. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 bethesda system for reporting thyroid cytopathology. thyroid. 2023 Jul 8
31. Sak SD, Türkiye endokrin ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 7. Baskı (çevrimiçi yayın) 2023, bölüm 28; Dünya sağlık örgütü 2022 sınıflaması temelinde tiroid tümörlerinin patolojik özellikleri ,sayfa 338-345
32. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S. Thyroid cancer. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
33. PDQ Adult treatment editorial board. Thyroid cancer treatment (PDQ): Patient version. 2023 Jul 21. In: PDQ Cancer information summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
34. Park SY, Kim HI, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Kim SW ve ark. Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. Br J Surg. 2018 Aug;105(9):1155-1162.
35. Al-Hakami HA, Alqahtani R, Alahmadi A, Almutairi D, Algarni M, Alandejani T. Thyroid nodule size and prediction of cancer: A study at tertiary care hospital in Saudi Arabia. Cureus. 2020 Mar 30;12(3):e7478.
36. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. Cancer epidemiol biomarkers prev. 2009 Mar;18(3):784-91.
37. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye kanser istatistikleri 2018, Ankara 2022 , sayfa:15-36
38. Witczak J, Taylor P, Chai J, Amphlett B, Soukias JM, Das G ve ark. Predicting malignancy in thyroid nodules: feasibility of a predictive model integrating clinical, biochemical, and ultrasound characteristics. Thyroid Res. 2016 May 25;9:4.
39. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of gender inequity in thyroid cancer diagnosis: differences by sex in US thyroid cancer incidence compared with a meta-analysis of subclinical thyroid cancer rates at autopsy. JAMA intern med. 2021 Oct 1;181(10):1351-1358.

40. Caini, S., Gibelli, B., Palli, D. ve diğerkleri. Adet ve üreme öyküsü ve eksojen seks hormonlarının kullanımı ve kadınlarda tiroid kanseri riski: ileriye dönük çalışmaların bir meta-analizi. *Kanser Kontrolüne Neden Olur* 26 , 511–518 (2015).
41. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol.* 2010 Nov;6(11):1771-9.
42. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjønneland A, Halkjaer J, Fournier A, ve ark. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *int J cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1218-27.
43. El-Gammal, Ahmed S., ve diğerkleri. Tiroid nodül büyüklüğü ile tiroid kanseri görülme sıklığı arasındaki ilişki. *Menoufia Tıp Dergisi*, 2019, 32.3: 1142.
44. Ertüngealp, E. Türkiye menopo ve osteoporoz derneğı & Türk jinekoloji derneğı “Hormon Replasman Tedavisi” konsensus grubu kararları" *J Turkish German Gynecol Assoc* 4.1 (2003): 7-8
45. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2682-92.
46. Zhu XG, Cheng SY. Modeling thyroid cancer in the mouse. *Horm Metab Res.* 2009 Jun;41(6):488-99.
47. Li JZ, Jin YJ, Liu X, Zhang LY. Association between the serum TSH concentration and thyroid cancer incidence. 2011 Dec;33(12):921-4. Chinese.
48. Matei M, Vlad MM, Golu I, Dumitru CŞ, De Scisciolo G, Matei SC. Can Routine Laboratory tests be suggestive in determining suspicions of malignancy in the case of thyroid nodules? *Medicina (Kaunas).* 2023 Aug 18;59(8):1488.
49. Yalçın S, Ülger BV, Parlak Ö, Uçar AE, Sarıkaya SM, Özer M, Korukluoğlu B ve ark. (2011) Tiroid kanserlerinin histopatolojik tanısında preoperatif serum tiroglobulin ve tiroid oto-antikor düzeylerinin rolü, *Türk Tıp Bilimleri Dergisi* : Cilt. 41: Sayı 3, Madde 16. Erişim adresi: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol41/iss3/16>
50. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD ve ark. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006 Dec;16(12):1229-42.
51. Sağtaş, E. , Fenkçi, S. M. , Topsakal, Ş. , Ufuk, F. , Çakmak, P. & Alparslan, O. (2019). Elastografinin benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımındaki rolü. *Pamukkale Medical Journal* , 12 (1) , 7-12 .

52. Brandenstein M, Wiesinger I, Jung F, Stroszczynski C, Jung EM. High-performance sonographical multimodal imaging of non cystic thyroid lesions: Chances of the preoperative diagnostics in relation to histopathology. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;79(1):27-38.
53. Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, Lee JS, Heo JJ, Han YJ vd. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.* 2013;60(2):155-60.
54. Yoon JH, Kim EK, Son EJ, Moon HJ, Kwak JY. Diffuse microcalcifications only of the thyroid gland seen on ultrasound: clinical implication and diagnostic approach. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2899-906.
55. Bilici S, Yigit O, Onur F, Hamit B, Nazli MA, Gunver F, Karagoz Y. Histopathological investigation of intranodular echogenic foci detected by thyroid ultrasonography. *Am J Otolaryngol.* 2017 Sep-Oct;38(5):608-613.
56. Mi-Jung Lee, Eun-Kyung Kim, Jin Young Kwak ve Min Jung Kim. Ultrasonda kısmen kistik tiroid nodülleri: Malignite olasılığı ve sonografik farklılaşma. *Tiroid®.* Nisan 2009.341-346. Yayınlanan Cilt: 19 Sayı 4: 8 Nisan 2009
57. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, ark. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3411-7.
58. Shi YZ, Jin Y, Zheng L. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: The associated factors for malignancy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;74(4):373-381.
59. Lee J, Lee SY, Cha SH, Cho BS, Kang MH, Lee OJ. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid.* 2013 Sep;23(9):1106-12.
60. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Gozzo multinodulare. Epidemiologia e prevenzione [Multinodular goiter. Epidemiology and prevention]. *Ann Ital Chir.* 1996 May-Jun;67(3):317-25. Italian.
61. Shi X, Liu R, Gao L, Xia Y, Jiang Y. Diagnostic value of sonographic features in distinguishing malignant partially cystic thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 19;12:624409.
62. Albuja-Cruz MB, Goldfarb M, Gondek S Reliability of fine-needle aspiration for thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *J Surg Res* 2013; 181:6–10.

63. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:127–132.
64. Mincer, DL ve Jialal, I.(2019). Hashimoto tiroiditi. StatPearls'da [*Internet*] . StatPearls Yayıncılık
65. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, Potasso L, Antonaci A. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur Surg Res.* 2010;45(3-4):333-7.
66. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955 Feb;70(2):291-7.
67. Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Jun;140(6):1021-6.
68. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW ve ark. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci.* 2012 Aug;27(8):883-9.

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	"Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Hastalarda Önemi Belirsiz Atipi, Foliküler Lezyon ve Kuşkulu Sitoloji Sonuçlarının Klinik Olarak Değerlendirilmesi"
---------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	EBYU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	EBYU Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Etik Kurul Sekreteryası Merkez/ ERZİNCAN
	TELEFON	(0446) 226 18 18
	FAKS	-
	E-POSTA	yay@erzincan.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları/Dahiliye
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Rabia YALÇIN Doç.Dr. Mahir TAYFUR Doç. Dr. Sonay AYDIN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	EBYU Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	DESTEKLEYİCİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ÇALIŞMANIN TÜRÜ	Bilimsel Araştırma Projesi
	ÇALIŞMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.12.2022	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.12.2022	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Araştırmada Bütçe Bulunmamaktadır.			
	SİGORTA	☐				
	İLÂN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

2

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	“Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Hastalarda Önemi Belirsiz Atipi, Foliküler Lezyon ve Kuşku Sitoloji Sonuçlarının Klinik Olarak Değerlendirilmesi”
---------------------	--

KARAR BİLGİLERİ	Klinik Araştırma Toplantı No: 7 Karar No: 2022-7/03	Tarih: 08.12.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir.	

BİYOYARARLANIM/BİYOŞEĞERLİK ÇALIŞMALARI ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN	Kulak Burun Boğaz	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Bahtınur YETER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sara SALCAN	Halk Sağlığı	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Didem ONK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Renad MAMMADOV	Tıbbi Farmakoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sonay AYDIN	Radyoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sevil YILDIZ	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Betül KALKAN YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ferdane DANIŞMAN KALINDEMİR	Fizyoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Serhat HAYME	Biyoistatistik	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Abdussamed Yasin DEMİR	Nanobiyoteknoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Yasemin TOSYALI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Eczacı Tuğba KAYA	Eczacılık	Erzincan İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mühendis Utku KUYRUKLUYILDIZ	Orman Endüstri Mühendisliği	Erzincan Belediyesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

3

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Benzerlik Raporu

rabia yalçın adına yüklenen **"tiroid düzeltilmiş hali"** isimli eserin benzerlik testi yapılmıştır. Test sonucunda benzerlik oranı **%21** bulunmuştur.



Doküman Kodu : 653640_1698177837420

Doküman Kodu ile bu dokümanın doğruluğu
<https://app.intihal.net/kontrol.jsp> adresinden kontrol edilebilir.