



T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VAN YYÜ ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİNDE HAZİRAN
2017-HAZİRAN 2018 YILLARI ARASINDA YAPILAN
TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra Akkuş Duyan

**UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**VAN
2019**

**T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**VAN YYÜ ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİNDE HAZİRAN
2017-HAZİRAN 2018 YILLARI ARASINDA YAPILAN
TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra Akkuş Duyan

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız

**UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**VAN
2019**

TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Demir, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Prof. Dr. Ramazan Esen, Prof. Dr. Erkan Doğan, Prof. Dr. Ahmet Cumhuri Dülger, Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Ali Doğan, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Nurhan Ö. Kalkan, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Sinan Demircioğlu, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Naci Aldemir, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Abdullah Sakin, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Murat Alay'a teşekkür ederim.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen başta annem olmak üzere tüm aileme ve tez süresinde sabır ve anlayış gösteren ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Emrah Duyan'a teşekkür ederim.

Dr. Esra Akkuş Duyan

VAN-2019

ÖZET

VAN YYÜ ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİNDE HAZİRAN 2017-HAZİRAN 2018 YILLARI ARASINDA YAPILAN TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr Esra Akkuş Duyan, Uzmanlık Tezi, VAN, 2019.

Amaç: Tiroid kanseri en sık görülen endokrin bez malignitesidir ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) tiroid nodülü değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Biz çalışmamızda; TİİAB patoloji sonuçlarını yaş, cinsiyet, TSH değeri, nodülün boyutu ve lokalizasyona göre değerlendirmeyi, tekrarlayan TİİAB ın sonuçlara etkisi olup olmadığını araştırmayı ve opere olan hastalarda cerrahi tanı ile TİİAB sonuçlarının uyumunu, merkezimizdeki malignite oranını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2017-Haziran 2018 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde tiroidde nodül nedeniyle TİİAB yapılmış, yaşları 18-80 arasında olan 631 hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, TSH değeri, nodül boyutu, lokalizasyonu, TİİAB patoloji sonuçları, tekrarlayan TİİAB varlığı ve tekrarlayan TİİAB patoloji sonuçları, ameliyat geçiren hastaların cerrahi patolojik tanısı ve nodüllerin tek mi yoksa multinodüler mi olduğu gibi parametreleri analiz ettik.

Bulgular: Çalışmamızda 559'u (%88,6) kadın, 72'si (%11,4) erkek olmak üzere yaş ortalaması 45,5±12,8 olan toplamda 631 hasta yer almıştır. Ortalama nodül boyutu 2,09±1 cm, ortalama TSH değeri 1,34±1,46 mU/mL olarak bulundu. Yaş ile nodül boyutu arasında pozitif korelasyon saptandı (**p=0,040, r:0,08**). TSH ile benign, malign ve atipik TİİAB patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,012**). Benign, malign ve atipik patolojisi olan hastalarda ortalama TSH değeri sırasıyla 1.19 ± 1.09 mU / mL, 1.4 ± 0.83 mU / mL ve 1.727 ± 2.6196 mU / mL idi. Buna göre, TSH malign ve atipik sitolojisi olan hastalarda daha yüksek bulundu. Total tiroidektomi yapılan 84 hastanın tiroid patoloji sonuçlarının 50'si (%59,5) malign, 34'ü (%40,5) benign olarak raporlandı. Malign patoloji tanısı alan 50

hastanın 39'u (%78) multinodüler (MNG), 11'i (%22) tek nodül içermekteydi. Cerrahi sonrası malignite tanısı almış hastalarda multinodülerite soliter nodüle kıyasla daha fazla görülmüştür (**p=0,031**). Cerrahi yapılmış ve sonucu malignite çıkmış 50 hastanın 31'i en son TİİAB da malignite (%62), 13 atipik, 3 ü benign 3 ü yetersiz olarak rapor edilmiştir. Tekrarlayan biyopsiler merkezimizin malignite oranı yetersiz olan hastalar dışlandıktan sonra %11, tüm hastalar dahil edildiğinde ise %7,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda TİİAB duyarlılığı %91,2, özgünlüğü %60, Pozitif Prediktif Değeri (PPD) %83,8, Negatif Prediktif Değeri (NPD) %75, Yanlış Negatiflik Oranı %8, Yanlış Pozitiflik Oranı %40 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Cinsiyet, yaş, nodül yeri, nodül boyutu ile malign ve benign patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızın duyarlılığı, PPD, yanlış negatiflik oranı literatüre uygun bulunurken, özgüllük ve NPD'nin literatüre göre biraz düşük olduğu ve yanlış pozitiflik oranının ise yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülleri, Tiroid İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Malign, Benign

ABSTRACT

EVALUATION OF THYROID FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY RESULTS BETWEEN JUNE 2017-JUNE 2018 IN VAN YYÜ ENDOCRINOLOGY CLINIC

Dr Esra Akkuş Duyan, *Master Thesis, VAN, 2019.*

Objective: Thyroid cancer is the most common endocrine gland malignancy and thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) is widely used for the evaluation of thyroid nodules (1). In this study, we aimed to investigate the demographic and ultrasonographic characteristics of patients with thyroid nodules, the effect of recurrent FNAB on results, the comparison of postoperative pathology results with FNAB and the malignancy rate in our center retrospectively.

Materials and Methods: Between June 2017 and June 2018, the hospital records of 631 patients aged between 18-80 years who underwent FNAB for thyroid nodules in the Endocrinology Policlinic of Van Yüzüncü Yıl University Medical Faculty were retrospectively reviewed. We analyzed parameters, including age, gender, the value of serum TSH, nodule size and localization, FNAB pathology results, presence of recurrent FNAB and recurrent FNAB pathology results, surgical pathologic diagnosis of patients underwent surgery and whether their nodules are solitary or multinodular.

Results: The study comprised of 631 patients with mean age $45,5 \pm 12,8$ years. 559 (%88,6) of the patients were females and 72 (%11,4) were males. The mean nodule size was 2.09 ± 1 cm and the mean TSH value was 1.34 ± 1.46 mU / mL. There was a positive correlation between age and nodule size ($p = 0.040$, $r = 0.08$). There was a statistically significant relationship between TSH level and benign, malignant and atypical FNAB pathology results ($p = 0.012$). The mean TSH value was 1.19 ± 1.09 mU / mL, 1.4 ± 0.83 mU / mL and $1.727 \pm 2,6196$ mU / mL in patients with benign, malignant and atypical pathology, respectively. Accordingly, TSH was found to be

higher in patients with malignant and atypical cytology. Of 84 patients who underwent total thyroidectomy, thyroid pathology was reported as malignant in 50 (59.5%) and benign in 34 (40.5%). Of 50 patients diagnosed as malignant pathology, 39 (78%) had multinodular goiter (MNG) and 11 (22%) had a single nodule. Multinodularity was found to be higher in patients with malignancy after surgery compared to solitary nodules ($p = 0.031$). Of the 50 patients with thyroidectomy who were reported to be malignant as a result of postoperative pathology, the last FNA result was malignant in 31(62%), atypical in 13, benign in 3, and inadequate in 3. According to the results of recurrent biopsies, the malignancy rate of our center was found to be 11% after exclusion of patients with inadequate pathology and 7.7% when all patients were included. In our study, TIAB sensitivity was 91.2%, specificity was 60%, positive predictive value (PPD) was 83.8%, negative predictive value (NPD) was 75%, false negative rate was 8%, false positive rate was 40%.

Conclusion: There was no statistically significant difference between gender, age, nodule location, nodule size and malign or benign pathology result. In our study Sensitivity, Positive Predictive Value (PPD), false negative rate were similar to the literature, but specificity and Negative Predictive Value (NPD) were slightly lower and false positive rate was higher than the literature.

Keywords: Thyroid nodules, Thyroid Fine needle aspiration biopsy, Malignant, Benign

İÇİNDEKİLER

<u>TEŞEKKÜR</u>	I
<u>ÖZET</u>	II
<u>ABSTRACT</u>	V
<u>İÇİNDEKİLER</u>	VI
<u>ŞEKİLLER DİZİNİ</u>	VIII
<u>TABLULAR DİZİNİ</u>	IX
<u>KISALTMALAR</u>	X
<u>GİRİŞ VE AMAÇ</u>	1
<u>1. GENEL BİLGİLER</u>	3
<u>1.1. Tarihçe</u>	3
<u>1.2. Embriyoloji</u>	4
<u>1.3. Anatomisi</u>	4
<u>1.3.1 Vasküler yapısı</u>	6
<u>1.3.2 Sinirler</u>	7
<u>1.4. Fizyolojisi</u>	8
<u>1.5. Tiroid Nodülü</u>	9
<u>1.5.1. Nodül belirlenen bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler</u>	11
<u>1.5.1.a. Anamnez ve FM</u>	11
<u>1.5.1.b TSH</u>	11
<u>1.5.1.c Tiroid USG</u>	12
<u>1.5.1.d TiiAB</u>	13
<u>1.5.1.e Sintigrafi</u>	15
<u>1.5.1.f MRG ve BT</u>	16
<u>1.5.2. Tiroid Nodüllerinin Takibi</u>	16
<u>1.5.3. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi</u>	17
<u>1.5.4.a. Levotroksin (LT4) Supresyon Tedavisi</u>	17
<u>1.5.4.b. Cerrahi</u>	17
<u>1.5.4.c. Girişimsel tedaviler</u>	18
<u>2. GEREÇ VE YÖNTEM</u>	19
<u>2.1.Çalışma Dizaynı ve Hastalar</u>	19
<u>2.2. İstatistiksel Değerlendirme</u>	20
<u>3. BULGULAR</u>	21
<u>4. TARTIŞMA</u>	28

5. SONUÇ

33

KAYNAKLAR

34

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil 1: Tiroid bez boyutları</u>	5
<u>Şekil 2: Tiroid bezinin önden görünüşü (19)</u>	5
<u>Şekil 3: Tiroid bezi çevre vasküler ve kas yapılarının birbirleri ile olan ilişkilerini gösteren tiroid bölgesinin horizontal kesiti (20).</u>	6
<u>Şekil 4: Tiroid USG Bening Nodül Özellikleri(27)</u>	13
<u>Şekil 5:TiroidUSG Malign Nodül Özellikleri (27)</u>	13
<u>Şekil 6: Tiroid sintigrafisi (27)</u>	15

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo 1: Tiroid Nodüllerinde Etyolojik Nedenler</u>	10
<u>Tablo 2: Benign ve Malign tiroid nodülleri ayırımında güvenilir ultrasonografi bulguları</u>	12
<u>Tablo 3: Bethesda Sistemi, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri</u>	15
<u>Tablo 4: Rebiyopsi Endikasyonları</u>	16
<u>Tablo 5:Tiroid Cerrahisi Yapılması Gereken Nodüller</u>	17
<u>Tablo 6 : Yaş, Nodül boyutu ve TSH Seviyeleri</u>	21
<u>Tablo 7: Yaş, TSH ve Nodül Boyutu arasındaki korelasyon</u>	21
<u>Tablo 8 : Cinsiyete Göre Biyopsi Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması</u>	22
<u>Tablo 9 : Cinsiyet ve Malignite Karşılaştırılması</u>	22
<u>Tablo 10: Cinsiyet ile Benign Nodüllerin Karşılaştırılması</u>	23
<u>Tablo 11: Cinsiyete Göre Nodül Yeri</u>	23
<u>Tablo 12: Nodül Yeri ile Malign olan ve olmayan patoloji sonuçlarının kıyaslanması</u>	24
<u>Tablo 13: Nodül Yeri ile Benign olan ve olmayan patoloji sonuçlarının kıyaslanması</u>	24
<u>Tablo 14: Multi Biyopsi ve Malignite kıyaslanması</u>	24
<u>Tablo 15: Cerrahi Malign ve benign tanısı almış vakaların tek nodül ve multinodülerite açısından karşılaştırılması</u>	25
<u>Tablo 16: Malign, Benign ve Atipik patoloji sonuçlarına göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları</u>	25
<u>Tablo 17: Nodül Boyut Gruplandırmasıyla Malignite arasındaki kıyaslama</u>	26
<u>Tablo 18: Tiroid İİAB ile ameliyat patoloji sonuçlarının kıyaslanması (şüpheli TİİAB karşılaştırma dışı)</u>	27

KISALTMALAR

FM	: Fizik Muayene
IRMA	: İmmünoradyometrik
ICMA	: İmmünokemiluminisans
İTA	: İnferior Tiroid Arter
KT	: Kalsitonin
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LT4	: Levotroksin
MNG	: Multinodüler guatr
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
RT	: Radyoterapi
STA	: Süperior Tiroid Arter
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon biyopsisi
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri dünya çapında tanı alan tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini ve tüm endokrin kanserlerin %95'ini oluşturur. Genelde yavaş bir seyir izlediklerinden iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte, diğer tüm endokrin organ kanserlerinden daha çok ölüme sebep olmaktadır. Son raporlar, dünya çapında tiroid kanseri insidansında sürekli bir artışı tanımlamaktadır (2). Tiroid nodülleri sık görülür ve genellikle iyi huyludur. Bildirilen nodüler tiroid hastalığı prevalansı, çalışılan popülasyona ve nodülleri tespit etmek için kullanılan yöntemlere bağlıdır. Nodül insidansı yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda, iyot eksikliği olan insanlarda ve radyasyona maruz kaldıktan sonra artmaktadır. Çok sayıda çalışma palpasyonla %2-6, ultrasonla %9-35 ve otopsi verilerinde %8-65 oranında bir prevalans olduğunu göstermektedir. Klinik pratikte hassas görüntülemenin yaygın kullanımıyla birlikte artan insidental tiroid nodülleri keşfedilmektedir. Ultrasonografi (USG), tiroid nodüllerini değerlendirmek için en doğru ve uygun maliyetli yöntemdir (3).

Tiroid nodüllerinin klinik önemi %5-15 malign olması nedeniyledir. Bu oran düşük olsa da, bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanılarını çok önemlidir. Bir tiroid nodülünün malign potansiyelini tespit etme, hastalığın takibinde ve tedavisinde çok önemlidir ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) bunu belirleyebilecek en doğru tekniktir (4). TİİAB basitliği, güvenliği ve uygun maliyetli bir yöntem olması nedeniyle tiroid lezyonları için en önemli tanı aracı olarak kabul edilir (5, 6).

Uluslararası rehberlerde, yüksek çözünürlüklü USG ve ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin birinci basamak değerlendirme aracı olarak önerilmektedir. Tiroid USG uygun ve non-invaziv olmasına rağmen USG özellikleri tiroid kanserlerini belirlemek için yeterli duyarlılıkta değildir. Bu yüzden TİİAB Tiroid kanserini belirlemek için en önemli tanı yöntemidir (1). TİİAB da duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yaklaşık olarak %83 ve %92 olarak bulunmuştur. Yanlış Negatif oran bununla birlikte %1 ve %21 arasında, teknik kaynaklı nedenlerden dolayı olabilir. Bu yüzden başlangıç ve sonraki aspirasyon sonuçları arasındaki fark nadir değildir. Yanlış negatif sonuç

tiroid kanser tedavisinin gecikmesine neden olabilir. Bu yüzden takipler sırasında tekrarlayan biyopsi sıklıkla gerekmektedir (1, 6).

Biz çalışmamızda; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde Haziran 2017- Haziran 2018 tarihleri arasında yapılan TİİAB patoloji sonuçlarını yaş, cinsiyet, TSH değeri, nodülün boyutu, lokalizasyona göre değerlendirmeyi, tekrarlayan TİİAB olup olmadığını ve cerrahi olarak TİİAB sonucunun komfirme olup olmadığına ve merkezimizin biyopsi sonuçlarına göre başarı ve malignite oranını belirlemeyi amaçladık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Tarihçe

Tiroid terimi Grekçedeki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tiroid bezi ilk kez rönesans devrinde İtalyan'lar tarafından tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi, larinksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk kez Thomas Wharton 1656'da kitabında tanımlamıştır. Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına rağmen, uzun yıllar tiroid fonksiyonları aydınlatılamamış olup kadınların boynunu güzelleştiren bir yapı olduğu bile ileri sürülmüştür.

Tiroid bezinin salgı yaptığı ilk kez 1836 yılında King tarafından açıklanmıştır. Gosselin tarafından ilk kez tiroid hücresi 1862' de tanımlanmıştır. 19.yy.' da tiroid bezinin vücudun olgunlaşması için gerekli bir endokrin organ olduğu kabul edilmiş ve insan vücudunun kadavralar üzerinde yapılan çalışmalarla endokrinolojik haritası çıkarılmıştır. 19. yy. sonlarında ise atrezik kalmış tiroid bezinin büyüme ve gelişme geriliğine sebep olduğu açıklanmıştır.

Tiroid bezinin ana hormonu tiroksini Kendall 1915 yılında kristalize etmiş; Harrington ise 1926 ve 1927 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin'i tanımlamıştır (7, 8). 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (9).

Tiroid nodüllerinin iğne biyopsisi ile teşhisi ilk kez 1930'da Martin ve Ellis tarafından tanımlanmış ve 18 gauge iğne iğne aspirasyon tekniği kullanılmıştır. Daha sonra, doku incelemesi için Silverman veya Tru-Cut iğneleriyle kesme iğnesi biyopsisi kullanılmıştır. Bu tekniklerin hiçbiri, iğne izindeki kötü huylu implant korkusu, yanlış negatif sonuçlar ve ciddi komplikasyonlar nedeniyle geniş kabul görmemiştir. Tiroidin ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ilk kez 1948'de rapor edilmiştir. 1970'lerden bu yana, TİİAB, çoğu Avrupa merkezindeki İskandinav araştırmacıları tarafından geliştirilmiştir (10, 11). Bu teknik 1980'lerde Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (11).

1.2. Embriyoloji

Tiroid bezi endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar (12).

Glandula thyroidea embriyonal hayatın 4. haftasında 1.-2. yutak cebinin ön tarafındaki tomurcuktan gelişir. Burası farinksin ventral duvarının ortasına uyar ve endodermal bir kalınlaşma şeklinde oluşmaya başlar. Bu kalınlaşma daha sonra tiroglossal duktus denilen bir divertikül şeklinde gelişir (13, 14). Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayı civarında fragmante olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasında, orta hatta ufak bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal ucundaki hücreler tiroid dokusuna diferansiye olur ve bezin piramidal lobunu oluşturur. Bu sırada loblar ultimobrankial yapı ile temas eder ve tiroid bezinin içinde C hücrelerini geliştirir. Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşerek organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloidsiz folliküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde kolloid birikmeye başlar (13). Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinden de tiroid stimüle edici hormon salınımı başlar. Kolloidin ana bileşeni, tirosite özgü bir protein olan triglobülinidir. Nöral krest dokusundan köken alan ve kalsitonin (KT) üreten parafolliküller ya da C hücreleri adı verilen hücreler tiroid hücreleri arasına dağınık olarak yerleşmişlerdir (15).

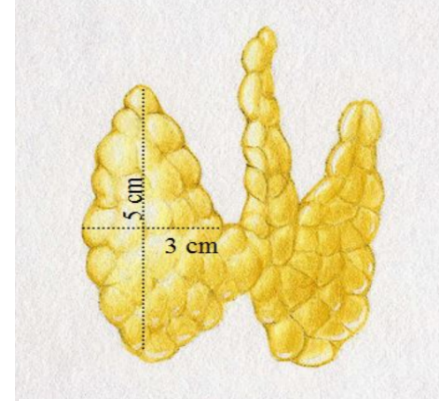
Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır (16).

1.3. Anatomisi

Tiroid endokrin organlarının en büyüklerinden biridir, ortalama 20-25 gr ağırlığındadır. Vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak ağırlığı değişmektedir (12). Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir (17). Tiroit bezi, boyunun ön tarafında, C5-T1 vertebralar arasında yer alır. Fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis'i ile örtülüdür (14). H veya U şeklinde olan tiroid bezi iki lateral lob ve bunları birleştiren istmustan oluşur. İstmus ikinci ile dördüncü

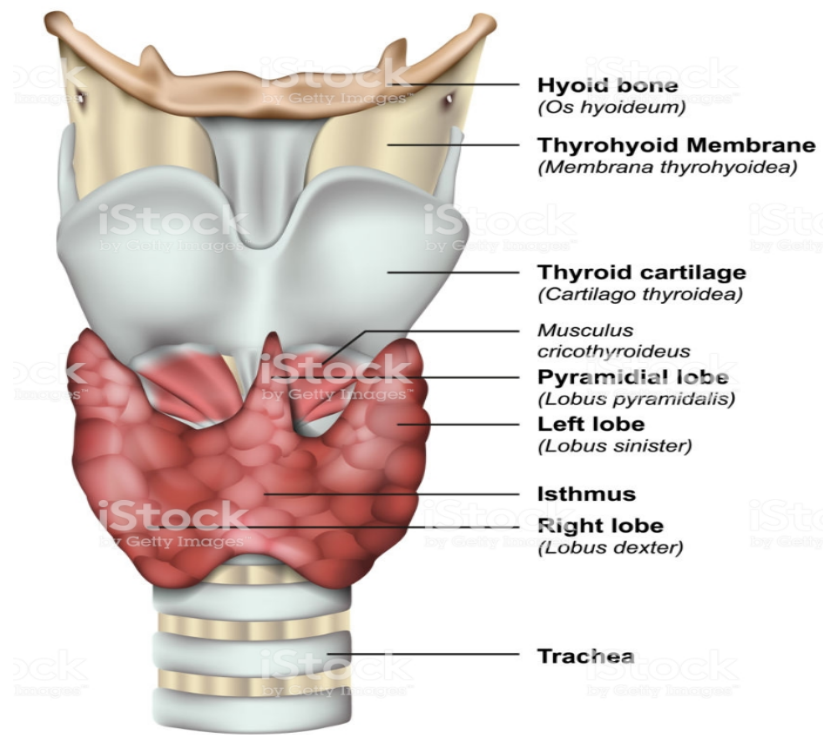
trakeal halkalar arasında, yaklaşık olarak 12-15 mm yüksekliğinde 1,5cm kalınlığındadır ve lobların alt 1/3'ünü orta hatta birbirine bağlar. Nadir de olsa isthmus bulunmayabilir (14, 17, 18).

Sağ ve sol loblar koni şeklinde olup, tepesi yukarıda tiroid kartilajının linea obliqua'sına, tabanı ise aşağıda trakea'nın 4. veya 5. kırıldak halkaları hizasına kadar uzanır. Her bir lobun uzunluğu ortalama 5 cm, transvers çapı 3 cm ve ön-arka çapı 2 cm'dir (7, 14). Bazı bireylerde, tiroid bezinin istmusundan yukarı doğru uzanan koni şeklinde bir piramidal lob bulunmaktadır. Piramidal lob, embriyonik tiroglossal duktusun inferior parçasından kaynaklanmaktadır ve hastaların %40'ında görülmekte, orta hat dışında, sağ veya sol lobtan da kaynaklanabilmektedir (13, 14).

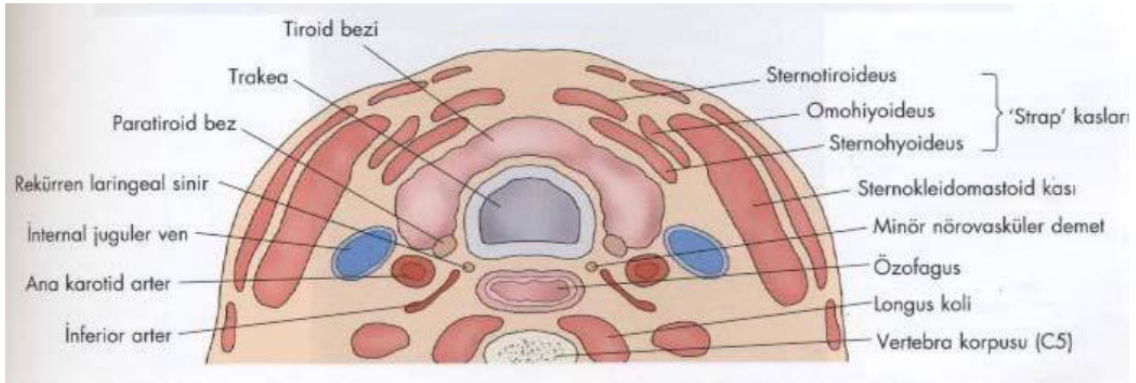


Şekil 1: Tiroid bez boyutları

Şekil 2: Tiroid bezinin önden görünüşü (19)



Her bir lob trakea lateralinde yer alıp süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strap kaslar (sternotiroid, sternohiyoid, tirohyoid) bulunur. Tiroid bezi farinks, larinks, özefagus ve trakeanın anterior ve lateral yüzeylerini sarar. Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur (13, 14, 18).



Şekil 3: Tiroid bezi çevre vasküler ve kas yapılarının birbirleri ile olan ilişkilerini gösteren tiroid bölgesinin horizontal kesiti (20).

Bağ dokusundan oluşan bir kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır. Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Pretrakeal fasya her iki tiroid lobunun posteriorunda kalınlaşarak lobları krikoid kartilaja sabitler. Bu kalınlaşan bölüme Berry ligamenti adı verilir. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. Pretrakeal fasya tiroid bezinin anterior ve lateralinde kalın ve iyi gelişmiş olmasına rağmen, posteriorunda ince ve gevşektir (8, 13). Bu yüzden tiroid büyümesi ya da guatr sıklıkla posterior ve inferiora, hatta süperior mediastene (substernal guatr) uzanır (21).

1.3.1 Vasküler yapısı

Tiroid bezi damarsal açıdan zengindir. Dakikada her gramı için aldığı 4-6 ml kan ile tiroid bezi vücutta adrenal bezden sonra kanlanması en yoğun olan organdır; bu kanlanma miktarı ile böbrek, beyin ve kalp gibi organlardan daha fazla kan almaktadır

(13). Tiroid bezinin kanlanması, süperior tiroid arter (STA) çifti ve inferior tiroid arter (İTA) çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadir olarak trunkus brakiosefalikus'dan çıkıp, tiroide giren beşinci bir arter olan arteria thyroidea ima da bulunur (22). Tüm vasküler yapılar gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroid parankimi içinde birbirleriyle anastomoz yaparlar (13).

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroid venlerine dökülür. Üst ve orta tiroid venleri internal juguler vene, alt tiroid ven ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur. Süperior tiroid ven, süperior tiroid artere komşu seyrederek. Orta tiroid ven sayıca değişkendir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların lateral yüzeyinden geçer. İnférieur tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (8, 22).

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (12, 13, 17).

1.3.2 Sinirler

Tiroid otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından innerve olur. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlara eşlik ederek dokuya ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve laringeal dallar ile tiroide ulaşırlar (8, 22). Tiroid, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir), süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktadır. Dolayısıyla tiroid cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilme riski nedeniyle önemlidirler. Rekürren laringeal sinir (RLS) larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasarlanırsa aynı tarafta vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak süperior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonksiyonda zorluk ortaya çıkar (8, 17, 23).

1.4. Fizyolojisi

Tiroid bezi folliküler hücreleri tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3) olarak isimlendirilen tiroid hormonlarının sekresyonunu sağlar. Tiroid bezinin en fazla sentezlenen hormonu T4, en etkin hormonu ise T3'dür. T3 aktif olan formdur. Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır (13).

Tiroid bezinden triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH'nın kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonun (TRH) kontrolü altındadır. TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (15, 17). TSH'nın yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı iken; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (13, 24).

TSH'nın salınması belirli bir ritim içindedir. Sabahın erken saatlerinde en yüksek bulunan TSH değeri, gece düşme eğilimi gösterir. TSH'nın değişkenliği gün içindeki 2 ila 0,95 mU/mL arasında olabilir. TSH'nın sirkadiyen ritmi ; Sabah erken saatlerde hafifçe yüksek olan TSH'nın öğleden sonra normal sınırlarda bulunmasıdır (25).

Tiroid hormonları nerdeyse tüm dokuların normal fonksiyonu için gereklidir. Normal büyüme ve gelişmeyi sağlar. Myokardial kontraktileti ve kalp hızını düzenler. Hedef dokuların katekolaminlere hassasiyetini artırır, bazal ısı regülasyonunun düzenlenmesini sağlar. Renal su klirensini ve gastrointestinal motiliteyi düzenler. Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak iskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar. Hamilelik sırasında, maternal tiroid fonksiyonları erken fetal beyin gelişimi için önemli bir belirleyicidir. Kadın fertilitate fonksiyonlarını etkiler (ovulasyon, düşük riski, ölü doğum, prematürite). Tiroid hormonları protein döngüsünü, glikojenoliz ve glukoneojenez arasındaki döngüyü uyarır. Yeni yağ asitlerinin sentezini uyarır (lipojenez), yağ dokusundaki katekolaminlerle indüklenen hormon-sensitif lipazın uyarılmasını arttırarak lipolizi uyarır. Düşük yoğunluklu

lipoprotein (LDL) reseptörünün ekspresyonunu arttırarak LDL kolesterolünün yıkımını hızlandırır. Ayrıca parafoliküler (C hücreler) hücrelerden kemik rezorpsiyonunu inhibe eden kalsitonin salgılar (13, 15).

1.5. Tiroid Nodülü

Tiroid bezinde yer kaplayan, çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrılabilen küresel veya ovoid şekilli lezyonlardır. Nodüller arasında normal tiroid dokusu mevcuttur ve tam bir kapsülleri yoktur. Çeşitli patolojileri içerebilen tiroid nodülleri, en sık görülen tiroid hastalığıdır (13, 25).

Tiroid nodülleri tek olabilirse de çoğunlukla birden fazladır. Normal boyutlarda veya hipertrofiye olmuş tiroid bezinde tek bir nodül varsa soliter tiroid nodülü, birden çok nodül varsa multinodüler guatr (MNG) denir. Guatr terimi, tiroid bezinin normalden fazla büyümesi anlamına gelir. Dominant nodül deyimi ise MNG vakalarında boyutu belirgin olarak diğer nodüllerden büyük olan nodülü tanımlamaktadır. USG ile nodüllerin birden fazla olduğu sıklıkla saptanabilir. Tiroid nodülleri solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler.

Tiroid nodülleri tiroid bezine ait rastlanan en sık hastalık grubunu oluşturur, kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sık görülür ve sıklığı yaş ve düşük iyot alımı ile artar. Nodül oluşumunun en sık nedeni iyot eksikliğidir. Cinsiyet eşitsizliği belki de hem östrojen hem de progesteronun hormonal etkileri ile açıklanabilir, çünkü artan nodül büyüklüğü ve yeni nodül gelişiminin gebelik ve multipariteye bağlı olduğu gösterilmiştir (26). Nodül sıklığının yaşla arttığı, 50 yaş üzerinde sonografik sıklığın %50'leri bulunduğu bilinmektedir. Ülkemizde, 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklığın %37,4'leri bulunduğu saptanmıştır (25).

Tiroid kanseri dünya çapında tanı alan tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini ve tüm endokrin kanserlerin %95'ini oluşturur (2). Tiroid kanseri hastalarının %70-90'ının tiroid nodülü ile başvurduğu unutulmamalıdır. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak

%5-15'inin tiroid kanseri olması nedeni ile tiroid nodülleri tiroid kanserini dışlamak için mutlaka araştırılmalıdır (13).

Birçok tiroid nodülü asemptomatiktir. Nodüller, rutin FM'de saptanabileceği gibi bazen de hasta boyunda şişlik veya ağrı gibi semptomlar ile başvurabilir ya da başka nedenlerle ile yapılan radyolojik incelemeler sırasında tamamen rastlantısal (insidental) olarak da saptanabilirler (25). Seyrek olarak, özellikle çocuklarda, servikal lenf nodlarında büyüme ilk bulgu olabilir, bu tip hastalarda dikkatli muayenede tiroid bezi içerisinde küçük nodül palpe edilir. Nadir olarak, akciğer veya kemik gibi uzak organ metastazları ilk başvuru nedeni olabilir (21).

Bir tiroid nodülü saptandığında, ilk değerlendirme her zaman malignite düşündürülen özelliklere odaklanan bir öykü ve fizik muayeneyi içermelidir (26). Serum TSH değerlendirmesi sonrası nodül ya da nodül şüphesi olan tüm hastalara tiroid USG yapılmalı ve nodülün kanser olma riskini artırabilecek ultrasonografik özelliklere ait değerlendirme yapılmalıdır. Birincil öncelikli yaklaşım, nodüllerin yaklaşık %5'inde var olan kanser riskinin dışlanmasıdır (25). İnce iğne aspirasyonu biyopsisi, tiroid malignitesini teşhis etmede ve özellikle ultrason rehberliğinde yapıldığında ameliyat için aday seçmede en doğru ve güvenilir araçtır (26).

Tablo 1: Tiroid Nodüllerinde Etyolojik Nedenler

Bening Nodüller

- ♣ Kolloid nodül
- ♣ Hashimoto tiroiditi
- ♣ Kist: kolloid, basit, kanamalı
- ♣ Fokal tiroidit alanları
- ♣ Folliküler adenom
- ♣ Hurthle hücreli adenom

Malign Nodüller

- ♣ Papiller tiroid kanseri
- ♣ Folliküler kanser
- ♣ Hurthle hücreli karsinom
- ♣ Medüller tiroid kanseri
- ♣ Anaplastik kanser
- ♣ Primer tiroid lenfoması
- ♣ Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
- ♣ Metastazlar

1.5.1. Nodül belirlenen bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler

- a- Anamnez ve FM
- b- TSH
- c- USG
- d- TİİAB (riskli nodüllere)
- e- Tiroid sintigrafisi (yalnızca TSH baskılı ve >1,5 cm nodülü olanlarda önerilir)

1.5.1.a. Anamnez ve FM

Baş-boyun bölgesine RT (Radyoterapi), tüm vücut ışınlaması, ailede tiroid kanseri hikayesi (medüller veya differansiye) veya birinci derece akrabaların birinde tiroid kanser sendromu hikayesi (örn; Cowden Sendromu, familial polipozis, Gardner Sendromu, Carney kompleksi, multipl endokrin neoplazi-MEN, Werner sendromu), akromegali öyküsü, çocukluk ya da adolesan dönemde iyonize radyasyona (nükleer kazalar) maruziyeti sorgulanmalı, nodülün hızlı büyümesi ve ses kısıklığı, nefes darlığı, yutma güçlüğü ve öksürük gibi bası bulguları araştırılmalı ve bunlar maligniteyi düşündürmelidir. Malign nodül nadiren ağırlı olabilirse de tiroidde ağrı ve hassasiyetin sık nedenleri, benign nodüller içine kanama ve subakut tiroiditlerdir (13, 25, 26).

1.5.1.b TSH

TSH ölçümü, tiroid nodülü olan her hastadaki başlangıç laboratuvar testi olmalı ve daha ileri tedavi için bir rehber olarak kullanılmalıdır. Normal veya yüksek bir TSH seviyesi, bir nodülün muhtemel kötü huylu potansiyeline ilişkin endişeleri dile getirirken, düşük TSH çoğu durumda iyi huylu bir göstergedir (26). TSH düzeyi normale daha ileri kan testine ihtiyaç yoktur. TSH düşük ve özellikle nodül 1,5 cm üzerinde ise nodülün fonksiyonunu belirlemek için radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır (13, 25). TSH, tiroid nodüllerinde bağımsız bir malignite belirleyicisi olarak bulunmuştur. Malignite riski, serum TSH'ye paralel olarak, normal aralık içinde bile artmış ve daha yüksek TSH seviyelerinin, ileri evre tiroid kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (26).

Tiroid nodüllerinin takibinde şüpheli biyopsilerde, tekrarlayan yetersiz biyopsilerde ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanı bilinmiyorsa kalsitonin (KT) ölçümü yararlıdır. KT düzeyi yüksek bulunursa tekrarlanmalıdır. KT düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması medüller tiroid kanser açısından tanısal öneme sahiptir (25).

1.5.1.c Tiroid USG

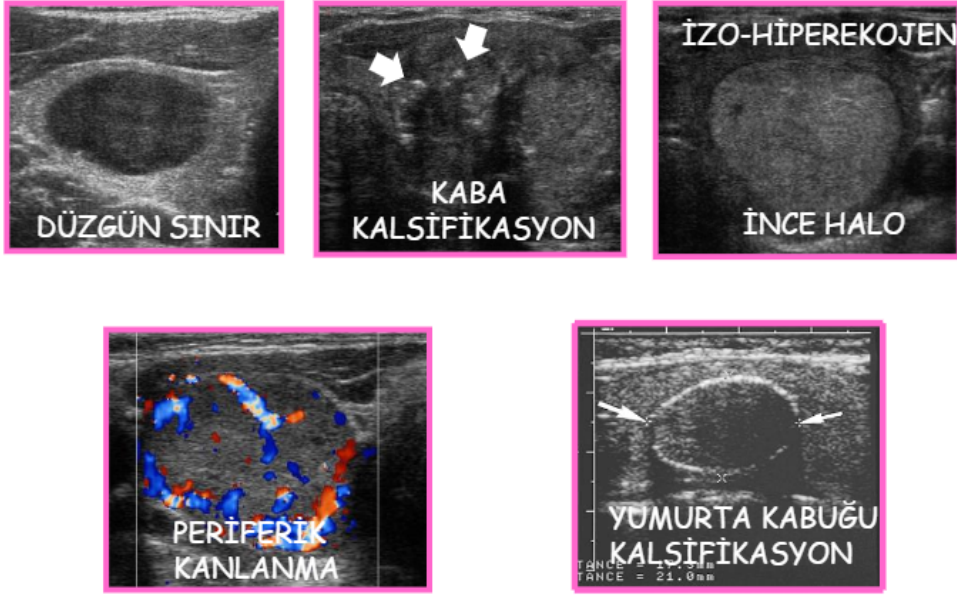
Tiroid nodüllerinin tespitinde ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan önemli bir tekniktir. Nodül boyutları, yapısı, tiroid parenkimal değişiklikleri, eko özellikleri, çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi sağlayan invaziv olmayan, ucuz bir işlemdir. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmak şartıyla en fazla yararlanılan radyolojik yöntemdir (25, 26).

USG'de tespit edilen nodüller eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parenkim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperokoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler (25). Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. Belirli USG özelliklerinin bulunması halinde nodülün malignite riskinin arttığı bilinmektedir.

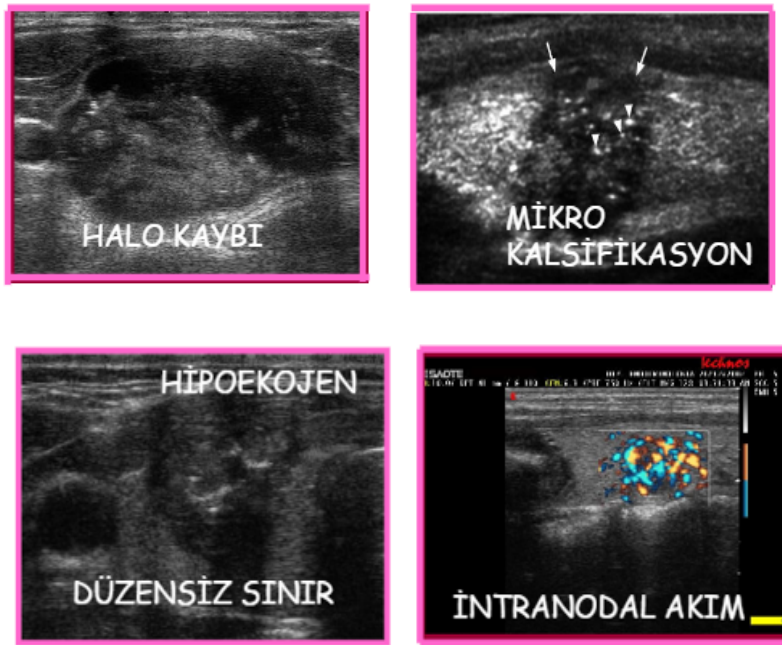
Tablo 2: Benign ve Malign tiroid nodülleri ayrımında güvenilir ultrasonografi bulguları

Malign özellikler	Benign özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyonu
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongiform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranoduler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülarite
Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyonu	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
Patolojik servikal LAP varlığı	Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)
	Reaktif özellikli servikal LAP

Şekil 4: Tiroid USG Bening Nodül Özellikleri(27)



Şekil 5: TiroidUSG Malign Nodül Özellikleri (27)



1.5.1.d TİİAB

TİİAB tiroid nodülünün malign potansiyelini tespit etme hastalığın takibinde ve tedavisinde çok önemlidir aynı zamanda bunu belirleyebilecek en doğru tekniktir (4). TİİAB basitliği, güvenliği ve maliyet etkinliği nedeniyle tiroid nodülü değerlendirilmesinin temel taşıını oluşturur (5, 26). TİİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir. Yeterli bir örneğe dayanan TİİAB, tiroid kanserini teşhis etmek için %95 kesinliktedir. TİİAB sonuçlarının yaklaşık %20'si, örnekleme hatası ya da kötü hazırlık tekniği nedeniyle teşhis edilemez. Böyle durumlarda, daha iyi sitolojik yeterlilik için mümkünse yerinde sitolojik incelemede tekrarlanan bir TİİAB yapılması önerilmektedir. Nodüllerin yaklaşık %7'si, tekrarlanan biyopsilerde nondiagnostik sitolojik sonuçlar vermeye devam edecektir (26).

Çapı 1-1.5 cm'den büyük solid nodül ve kompleks kistlerden örnek alınmalıdır. Nodülün sınırları kolaylıkla belirlenebilir olduğunda aspirasyon sadece palpasyon kılavuzluğunda yapılabilirse de lokalizasyonu saptanamayan lezyonlardan USG kılavuzluğunda örnek almak gerekebilir, ek olarak USG sıklıkla değerlendirilmesi gereken ek nodülleri de gösterir. TİİAB endikasyonu temel olarak nodülün USG özelliklerine göre belirlenmelidir. Nodülün boyutu göreceli bir endikasyondur (15, 25).

TİİAB Endikasyonları

- Kuşku USG bulguları ile birlikte patolojik lenf nodları ya da ekstratiroidal yayılımı olan 5-10 mm çaplı nodüllerde TİİAB düşünülmelidir (28).
- Boyunda patolojik LAP eşlik ettiği nodüller
- Mikrokalsifikasyonu olan >1 cm nodüller
- Solid ve hipoekojen >1 cm nodüller
- Solid ve izo-hiperekojen >1,5 cm nodüller
- Karışık yapılı ve şüpheli USG bulguları olan >1,5-2 cm nodüller
- Süngerimsi yapı içeren veya karışık yapılı ama şüpheli USG bulguları olmayan >2 cm nodüller
- Çevre doku invazyonu
- PET görüntüleme belirlenen nodüller
- Sintigrafide sıcak nodül tespit edilmişse İİAB önerilmez.

Tiroid nodülünün sitolojisi, Bethesda Sistemi'nde belirtilen tanı gruplarına göre raporlanmalıdır. 2007 yılında tiroid sitopatoloji raporlamasında tanımlanmasından sonra, Bethesda Sistemi geniş serilerde uygulanmış ve uyumlu sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir. Uygulayıcıların ortak bir dil kullanması, takip ve tedavi önerilerinin standardize edilmesi açısından önemlidir (25, 29).

Tablo 3: Bethesda Sistemi, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Yetersiz materyal	<1-4	TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign	<1	İzlem
Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/USG eşliğinde
Foliküler, Hurthle hücreli neoplazi veya şüpheli	20-30	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	60-75	Lobektomi veya TTx*
Malign	97-99	Lobektomi veya TTx*

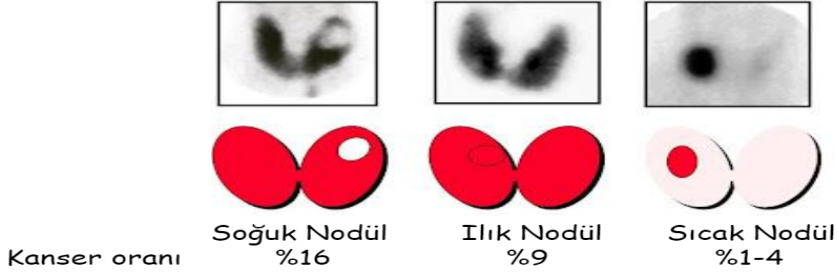
*Total tiroidektomi

1.5.1.e Sintigrafi

Rutin değerlendirmede yeri yoktur. TSH düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısı için sintigrafi yapılmalıdır. Tiroid dokusunun RAI tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan tiroid sintigrafisinde ¹³¹I, ¹²³I ya da ^{99m}Tc kullanılır. Sıcak veya soğuk nodül varlığının belirlenmesi için kullanılır. Nonfonksiyone nodüller, hipofonksiyone (soğuk) olarak görülürler ve ileri araştırma için TİİAB yapılması gerekmektedir. Soğuk nodül olarak nitelendirilmesi için >1 cm olması ve parenkimaya oranla %20 daha az tutulum göstermesi gerekir. Bu nodüllerde karsinom oranı yüksektir. (%12-35). Otonom nodüller ise hiperfonksiyone (sıcak) görülürler. Tüm nodüller içinde görülme oranı %2-6'dır. Bu nodüllerde karsinom oranı %1-4'tur. Nodülün sıcak olması durumunda, bu nodüllerde malignite riskinin ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu varsayılarak TİİAB yapılması gerekmez (13, 15, 21, 25).

Şekil 6: Tiroid sintigrafisi (27)

TİROİD SİNTİGRAFİSİ (Tc 99m veya I 123)



1.5.1.f MRG ve BT

BT özellikle tiroid bezinin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal ve planjon guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

MRG tiroid kanserli hastalarda servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde önemli fayda sağlamaktadır. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajdır (13, 15, 25).

1.5.2. Tiroid Nodüllerinin Takibi

Tiroid nodüllerinde USG özellikleriyle maligniteden şüphelenilir ve tanı TİİAB ile belirlenir. Benign sitolojili hastalarda atlanmış malignitelerin yakalanmasında sonografik özellikler, nodül boyut artışından daha önemlidir. Bu nedenle asıl olarak USG özelliklerine göre risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Benign nodüllerin de zaman içerisinde boyut artışı gösterebileceği unutulmamalıdır. Doğal seyir çalışmalarında, nodüllerin 5 yıllık izleminde 1/3'ünün boyutunun sabit kaldığı, 1/3'ünün boyutunun azaldığı ve 1/3'ünün boyutunun artış gösterdiği izlenmiştir. Nodül boyut artışı, en az 2 boyutta ve en az 2 mm olmak üzere, büyüme veya volümde %50'den fazla artış şeklinde tanımlanmalıdır (25, 26). TİİAB sonucu benign olan hastalarda USG 6-12 ay sonra tekrarlanmalıdır. Tiroid nodülünün tekrar aspirasyonu için en uygun zaman çizelgesi üzerinde hala bir fikir birliği yoktur. İlk başta iyi huylu vakalarda, bazıları takip sırasında rutin biyopsiyi tekrarlar (30). Nodülde anlamlı boyut artışı varsa,

sonografik risk kategorisi değişirse TİİAB tekrarlanmalıdır. Hastaların takip süreleri ve takipten çıkarma kriterleri literatürde açık değildir (25).

Tablo 4: Rebiyopsi Endikasyonları

Benign nodülün büyümesi
Tekrarlayan kistler
İlk TİİAB tanısız olmayan
Büyük (> 4 cm) nodül
TİİAB benign nodülün takibi

1.5.3. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi

Tiroid nodülünün tedavisinde serum TSH, klinik risk faktörü değerlendirmesi, nodülün boyutu, ultrason özellikleri, hasta tercihleri ve TİİAB sonuçları gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. TİİAB sitolojik tanısı karar vermede en önemli belirleyicidir (29).

1.5.4.a. Levotroksin (LT4) Supresyon Tedavisi

Benign lezyonlar spontan regresyona gidebilir. Bazı nodüllerde TSH-bağımlılığı vardır ve T4 tedavisine cevaben küçülme gösterebilir. Fakat birçok çalışmada, T4 tedavisi sonrası soliter nodüllerde regresyon saptanmamıştır, oysa özellikle multinodüler guatr olmak üzere soliter nodüller dışındaki nodüller boyutta %20-30 azalma gösterir. Fakat malign lezyonlar kendiliğinden veya T4 tedavisine cevaben küçülmezler (15). Bu yüzden T4 baskılayıcı tedavi tartışmalıdır: iyatrojenik hipertiroidi riskleri ile ilişkilidir, ancak yeni nodül oluşumunu önleyebilir. T4 baskılayıcı terapi, özellikle postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunun azalması, atriyal fibrilasyon ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir. Kullanılmaması gereken durumlar; büyük nodül veya MNG varlığı, postmenopozal dönem, kardiyak hastalıklardır (15, 25). İtalya'da toksik olmayan guatrlarda yapılan yeni bir çalışmada, tedavi edilmemiş bir popülasyona kıyasla, T4 alan bir popülasyonda azalmış guatr büyümesi, yeni nodül oluşumunun azalması ve PTC gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, bu yönetim tekniğinin bir faydası olabilir (26).

1.5.4.b. Cerrahi

Tiroid nodüllerinin takip ve tedavisinde en önemli önceliklerden biri hastayı lüzumsuz cerrahiden korumaktır. Risk-yarar ilişkisi iyi değerlendirilmeli, uygun hastalarda cerrahi endikasyon konulmalıdır. Tiroid cerrahisinin deneyimli merkezlerde, deneyimli cerrahlar tarafından yapılması en uygun olanıdır. Tiroid kanserinde tedavi başarısı ilk yapılan cerrahinin yeterliliği ile yakından ilişkilidir (25).

Tablo 5:Tiroid Cerrahisi Yapılması Gereken Nodüller

■ TİİAB sonucu ile malign veya malignite şüphesi olan nodüllerde
■ Bası yapan veya büyüme hızı ile daha ileri yaşlarda bası yapabileceği tahmin edilen, Evre II-III MNG'de
■ Güvenle takip edilemeyeceği düşünülen, çok sayıda nodülü olan, özellikle genç, orta yaş hastalarda
■ Boyuna RT hikayesi olan MNG'de
■ Nodüller hasta için ciddi psişik kaygı yaratıyor ve hasta ikna edilemiyorsa
■ Ret protoonkogen mutasyon taşıyıcılarında

1.5.4.c. Girişimsel tedaviler

Seçilmiş olgularda USG eşliğinde girişimsel ablatif tedaviler yapılabilir (25).

- PEE (Perkütan Etanol Enjeksiyonu)
- Lazer frekans ablasyon
- Radyofrekans ablasyon
- RAI tedavisi

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Retrospektif dizayn edilmiş araştırmamız için YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar No: 2019/11-10).

Çalışmamızda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde Haziran 2017-Haziran 2018 yılları arası tiroide nodül nedeniyle biyopsi yapılan 18-80 yaş arasındaki toplam 631 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Kliniğimizde nodüllere yaklaşımda öncelikle USG ve TSH taraması yapılmaktadır. TSH normal veya yüksek olan hastalara TİİAB, TSH baskılı olan hastalara öncelikle sintigrafi çekilmekte ve soğuk nodül tespit edildikten sonra TİİAB yapılmaktadır.

Hasta dosyalarından hastaların demografik bilgileri incelendi ve buna göre hastanın yaşı, cinsiyeti, TSH değeri, nodül boyutu, nodül lokalizasyonu, TİİAB patoloji sonucu, tekrarlayan TİİAB olup olmadığı varsa tekrarlayan TİİAB patoloji sonucu, tiroide nodül nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların cerrahi patolojik tanısı, cerrahi uygulanan hastaların nodüllerinin soliter mi, multinodüler mi olduğu kaydedildi. Multinodüler tiroide bezi olan hastalarda çalışmaya dahil edilen nodül; biyopsi raporunda veya Endokrinoloji poliklinik raporunda TİİAB yapıldığı belirtilen nodüldür.

Nodüllerin boyutu, hastanın USG raporları kullanılarak santimetre olarak kaydedildi. Ayrıca lokalizasyonuna göre sağ lob, sol lob ve isthmus olarak gruplandırıldı. Primer TİİAB patoloji sonuçları ve tekrarlayan TİİAB patoloji sonuçları

Bethesda sistemine göre sınıflandırıldı. Cerrahi uygulanan hastaların patolojik tanıları benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı.

TSH ölçümleri 3.jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mU/mL'den daha azdır. Birim olarak mU/mL kullanılmaktadır. TSH, YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında ABOTT marka Architect Ci16200 otaanalizöründe çalışılmıştır. Biyopsiler 0,7x32 mm siyah uçlu (22G) enjektörlerle yapılmaktadır. TİİAB, USG eşliğinde ve YYÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde yapılmıştır ve alınan biyopsiler de YYÜ Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında çalışılmıştır.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından kategorik değişkenlere göre yapılacak karşılaştırmalarda; Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal-Wallis analizi kullanılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS 20 istatistik paket programından yararlanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 559'u (%88,6) kadın, 72'si (%11,4) erkek olmak üzere toplamda 631 hastaya TİİAB yapılmıştır. Çalışma grubumuzun yaş aralığı 18-78 idi. Yaş ortalaması $45,5 \pm 12,8$ yıl olan hastaların nodül boyutu en küçük 0,6 cm en büyük 8 cm, ortalama nodül boyutu $2,1 \pm 1$ cm idi. TSH değeri en düşük 0,0 mU/mL en yüksek 24 mU/mL ortalama TSH seviyesi $1,34 \pm 1,46$ olarak saptandı. Her iki cinsiyette de yaş, TSH ve nodül boyutunun benzer olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6 : Yaş, Nodül boyutu ve TSH Seviyeleri

		N	Mean	Minimum	Maximum	P
Yaş	Kadın	559	$45,20 \pm 12,949$	18	78	0,063
	Erkek	72	$48,19 \pm 11,618$	24	74	
	Toplam	631	$45,55 \pm 12,831$	18	78	
TSH	Kadın	559	$1,384 \pm 1,515$,0	24,0	0,054
	Erkek	72	$1,030 \pm 0,966$,0	6,3	
	Toplam	631	$1,344 \pm 1,467$,0	24,0	
Nodül boyutu	Kadın	559	$2,089 \pm 1,021$,6	8,0	0,83
	Erkek	72	$2,115 \pm 0,926$	1,0	4,5	
	Toplam	631	$2,092 \pm 1,010$,6	8,0	

Çalışmamızda TSH ile yaş ve TSH ile nodül boyutu arasında anlamlı korelasyon gözlenmemişken yaş ile nodül boyutu arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (p: 0,040, r: +0,082) (Tablo 7).

Tablo 7: Yaş, TSH ve Nodül Boyutu arasındaki korelasyon

		Yaş	TSH
TSH	Sig. (2-tailed)	,464	

Nodül boyutu	Pearson Correlation	,082*	-,037
	Sig. (2-tailed)	,040	,349

*: Korelasyon $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

Patolojik inceleme 12 hastada malign (%1,9), 30 hastada malignite için şüpheli (%4,8), 1 hastada Hurthle Hücreli Neoplazi şüphesi (%0,2), 2 hastada Folliküler Neoplazi şüphesi (%0,3), 103 hastada Önemi Belirsiz Atipi (%16,3), 276 hastada Benign (%43,7), 207 hastada Yetersiz (%32,8) olarak raporlandı. Biyopsi patoloji sonuçları ile cinsiyet karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,38$) (Tablo 8).

Tablo 8 : Cinsiyete Göre Biyopsi Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Bxsonuç							Total
		Yetersiz	Benign	Önemi belirsiz atipi	Folliküler neoplazi şüphesi	Hurthle hücreli neoplazi şüphesi	Malignite için şüpheli	Malign	
Kadın	Sayı	190	242	86	2	1	28	10	559
Erkek	Sayı	17	34	17	0	0	2	2	72
Genel	Sayı	207	276	103	2	1	30	12	631
	Genel %	%32,8	%43,7	%16,3	%0,3	%0,2	%4,8	%1,9	%100

Ki-kare testi: 6,346 p=0,386

Tekrarlayan biyopsi sonuçları göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede 631 hastadan 447'si (%70,9) patolojik tanı almış, 184'ü yetersiz olarak (%29,1) raporlanmıştır. Tanı alan 447 hastanın 390'ı kadın, 57'si erkekti. 390 kadın hastadan 45'i (%11,5), 57 erkek hastadan 4'ü (%7) TİİAB da malign nodül tanısı almıştır. Toplamda 49 malign patoloji tanısı konulan hastaların 45'ini (%91,8) kadın, 4'ünü (%8,2) erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Her ne kadar malign vakaların çoğunu kadın cinsiyet oluşturmuş olsa da malign olmayan vakalarla (Yetersiz biyopsiler dışlanmıştır ve atipi ile benign biyopsi raporlarını kapsamaktadır) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak cinsiyet ile malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,368$) (Tablo 9). Malign hastalar içinde kadınların malignite oranının fazla olmasının sebebi muhtemelen nodülü olan hastaların büyük çoğunluğunu kadınların oluşturmasıdır. Buna göre merkezimizin malignite oranı yetersiz olan hastalar dışlandıktan sonra %11 tüm hastalar dahil edildiğinde ise %7,7 olarak saptanmıştır.

390 kadın hastanın 262'sinin (%67,2), 57 erkek hastanın 37'sinin (%64,9) patolojisi benign nodül olarak raporlanmıştır. Buna göre benign olan ve olmayan nodüller (sadece yetersizler dışlanmış ve atipileri de kapsamaktadır) için cinsiyet kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,307) (Tablo 10).

Tablo 9 : Cinsiyet ve Malignite Karşılaştırılması

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Malign Değil	Sayı	345	53	398
	%	%86,6	%13,4	%100
Malign	Sayı	45	4	49
	%	%91,8	%8,2	%100
	Cinsiyet İçi %	%11,5	%7	%11
Genel	Sayı	390	57	447
Ki-kare:1,041 p=0,307				

Tablo 10: Cinsiyet ile Benign Nodüllerin Karşılaştırılması

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Benign değil	Sayı	128	20	148
	%	%86,5	%13,5	%100
Benign	Sayı	262	37	299
	%	%87,6	%12,4	%100
	Cinsiyet İçi %	%67,2	%64,9	%66,9
Total	Sayı	390	57	447
Ki-kare: 0,115 p=0,734				

Kadınlarda 559 hastadan 286'sında (%51,2), erkeklerde 72 hastadan 40'ında (%55,6) nodül sağdaydı. Buna göre her iki cinsiyette de nodülün en fazla bulunduğu lokalizasyon sağ lob, ikinci sıklıkta bulunma yeri sol lob (kadınların 251'inde (%44,9) erkeklerin 31'inde (%43,1)), en az bulunduğu yer ise isthmustur (kadınların 22'si (%3,9) ve erkeklerin 1'inde (%1,4)). Cinsiyete göre nodül yerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,49) (Tablo 11).

Tablo 11: Cinsiyete Göre Nodül Yeri

Cinsiyet		Nodül yeri			Genel
		Isthmus	Sağ	Sol	
Kadın	Sayı	22	286	251	559
	Cinsiyet içi (%)	3,9	51,2	44,9	%100
Erkek	Sayı	1	40	31	72
	Cinsiyet içi (%)	1,4	55,6	43,1	%100

Genel	Sayı	23	326	282	631
	Genel (%)	3,6	51,7	44,7	%100
Ki-kare = 1,422; p=0,491					

49 malign nodül tespit edilen hastalardan 25'inin (%51,0) nodülü sağ lobda, 22'si (%44,9) sol lobda ve 2'si (%4,1) isthmustadır (Tablo 12). 299 benign nodül tespit edilen hastaların da 164'ünün (%54,8) nodülü sağ lobda, 125'inin (%41,8) sol lobda ve 10'unun (%3,4) ise isthmustadır (Tablo 13). Nodül yeri ile malign olan ve olmayan, benign olan ve olmayan patoloji sonuçları istatistiksel olarak kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (malign p=0,955 benign p=0,462).

Tablo 12: Nodül Yeri ile Malign olan ve olmayan patoloji sonuçlarının kıyaslanması

		Nodül Yeri			Total
		Isthmus	Sağ	Sol	
Malign değil	Sayı	14	211	173	398
	%	%3,5	%53	%43,4	%100
Malign	Sayı	2	25	22	49
	%	%4,1	%51,0	%44,9	%100
Genel	Sayı	16	236	195	447
	Genel içinde %	%3,6	%52,8	%43,6	%100
Malign için Ki-kare:0,092 p=0,955					

Tablo 13: Nodül Yeri ile Benign olan ve olmayan patoloji sonuçlarının kıyaslanması

		Nodül Yeri			Total
		Isthmus	Sağ	Sol	
Benign Değil	Sayı	6	72	70	148
	%	%4,1	%48,6	%47,3	%100
Benign	Sayı	10	164	125	299
	%	%3,3	%54,8	%41,8	%100
Genel	Sayı	16	236	195	447
	%	%3,6	%52,8	%43,6	%100
Ki-kare: 1,545 p=0,462					

49 malign hastadan 40'ı (%81,9) bir biyopsi sonrası malign tanısı alırken 9'u (%18,4) nihai malign tanısı almadan önce birden fazla biyopsiye ihtiyaç duymuştur. Birden fazla biyopsi yapılanlar tek biyopsi yapılanlar ile malignite açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,162).

Tablo 14: Multi Biyopsi ve Malignite kıyaslanması

		Multi Biyopsi		Total
		Yok	Var	
Malign değil	Sayı	307	91	398
	%	77,1	22,9	100
Malign	Sayı	40	9	49
	%	81,6%	18,4%	100,0%
Genel	Sayı	347	100	447
	Toplam %	77,6%	22,4%	100,0%
				Ki-kare:3,644 p=0,162

Total tiroidektomi yapılan 84 hastanın tiroid patoloji sonuçlarının 50'si (%59,5) malign, 34'ü (%40,5) benign olarak raporlandı. Malign patoloji tanısı alan 50 hastanın 39'u (%78) multinodüler (MNG), 11'i (%22) tek nodül içermektedir (Tablo 15). Cerrahi olarak malign tanısı konan grupta cerrahi benign tanı alanlara göre daha fazla multinodülerite saptandı (**p=0,031**).

Tablo 15: Cerrahi Malign ve benign tanısı almış vakaların tek nodül ve multinodülerite açısından karşılaştırılması

		Tek nodül	MNG	Toplam
Cerrahi sonuç	Benign	Sayı	15	19
		Benign içinde %	%45	%55
	Malign	Sayı	11	39
		Malign içinde %	%22	%78
Toplam		Sayı	26	58
				84
				Ki-kare:4,632 p=0,031

Yaş için benign, malign ve atipik patoloji sonuçları kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,313$). Benzer şekilde nodül boyutu açısından da benign, malign ve atipik patoloji sonuçları kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,184$). Bununla birlikte TSH için benign, malign ve atipik arasında Anova testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,012**). Benign olanlarda TSH ortalama $1,196 \pm 1,094$ mU/mL iken malign olanlarda bu oran $1,406 \pm 0,8397$ mU/mL ve atipik olanlarda $1,727 \pm 2,6196$ mU/mL bulunmuştur. Buna göre TİİAB sonucunda atipik ve malign gelenlerde TSH daha yüksekken benign olanlarda bu oran daha düşük bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16: Malign, Benign ve Atipik patoloji sonuçlarına göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ort. ± St. Sap	Min.	Mak.	P
Yaş	Benign	299	45,41 ±13,082	19	76	0,313

	Atipik	99	47,89 ±12,080	18	78	
	Malign	49	42,59 ±12,441	19	68	
	Toplam	348	45,65 ±12,855	18	78	
TSH	Benign	299	1,196 ±1,0944	0,0	8,4	0,012
	Atipik	99	1,727 ±2,6196	0,0	24,0	
	Malign	49	1,406 ±0,8397	0,0	3,3	
	Toplam	348	1,336 ±1,5593	0,0	24,0	
Nodül Boyutu	Benign	299	2,069 ±0,9672	0,6	7,0	0,184
	Atipik	99	2,292 ±1,1916	0,8	8,0	
	Malign	49	2,127 ±1,1802	1,0	8,0	
	Toplam	348	2,124 ±1,0465	0,6	8,0	
Anova						

Nodül boyutuna göre <2cm, 2 ile 4cm ve >4cm şeklinde yapılan gruplandırma ile malignite kıyaslandığında, malign hasta sayımız grupları karşılaştırmak açısından çok da yeterli olamamakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,806). En yüksek malignite oranının 2cm'den küçük nodüllerde (%53,1) olduğu görülmüştür. 2 ile 4cm olanlarda bu oran %42,9 ve 4 cm'den büyük nodüllerde ise bu oranın %4,1 olduğu saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17: Nodül Boyut Gruplandırmasıyla Malignite arasındaki kıyaslama

			Nodulboyut.grup			Total
			<2 cm	2-4cm	>4 cm	
Malignite	Malign değil	Sayı	206	173	19	398
		%	51,7	%43,4	%4	100
	Malign	Sayı	26	21	2	49
		Malignler içinde %	53,1	42,9	4,1	100
Total	Sayı	232	194	21	447	
	Genel %	51,9	43,4	4,7	100	
Ki-kare:1,615 p=0,806						

84 hastaya Total tiroidektomi yapılmış postoperatif patoloji sonuçları 50 hastada malign, 34 hastada benign tiroid nodülü olarak raporlanmıştır. Bu hastalara önceden TİİAB yapılmıştı; TİİAB patoloji sonuçları 37 malign, 26 atipik, 12 benign, 9 yetersizdir. TİİAB sonucunda 9 yetersiz gelen hastanın cerrahi sonrası patolojide 3 tanesi malign (%33), 6 tanesi benign olarak saptanmıştır. 26 atipi gelen hastanın ise 13'ü benign, 13'ü malign (%50) olarak saptanmıştır. TİİAB sonucunda belirlenen 37 malign hastanın cerrahi patoloji sonucuna göre 31 malign (%83,7), 6 benign (%16,3)

tespit edilmiş. Benign gelen 12 hastadan 3'ü operasyon sonrası malign (%25), 9'u benign (%75) tanı almıştır (Tablo 18).

Hastaların ameliyat patoloji sonuçları ve TİİAB patoloji sonuçları benign ve malign gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. TİİAB tarafından bildirilen şüpheli vakalar dışlandıktan sonraki değerlendirmede TİİAB duyarlılığı %91,2, özgünlüğü %60, pozitif prediktif değeri %83,8 Negatif prediktif değeri %75, Yanlış Negatiflik Oranı %8, yanlış pozitiflik oranı %40 oranında saptanmıştır.

Tablo 18: *Tiroid İİAB ile ameliyat patoloji sonuçlarının kıyaslanması (şüpheli TİİAB karşılaştırma dışı)*

	Ameliyat malign	Ameliyat benign	Toplam
TİİAB malign	31	6	37
TİİAB benign	3	9	12
Toplam	34	15	49

4. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri tiroid bezine ait rastlanan en sık hastalık grubunu oluşturur (2). Tiroid nodülleri çok yaygındır ve genel popülasyonun %4-7'sinde klinik olarak bulunabilir (31). Tiroid karsinomu tanıları son birkaç yılda, muhtemelen erişim kolaylığı ve yaygın servikal USG kullanımı nedeniyle artmaktadır (32). Bununla birlikte, tiroid nodüllerinin gerçek prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir. Klinik pratikte hassas görüntülemenin yaygın kullanımıyla birlikte artan insidental tiroid nodülleri keşfedilmektedir. Çok sayıda çalışma palpasyonla %2-6, ultrasonla %9-35 ve otopsi verilerinde %8-65 oranında bir prevalans olduğunu göstermektedir (3, 31). Tiroid kanseri hastalarının %70-90'ının tiroid nodülü ile başvurduğu unutulmamalıdır (13).

Literatürde kadınlarda erkeklerden 3-4 kat daha sık tiroid nodülü görülür (26). Bizim çalışmamızda tiroid nodülü saptanması açısından Kadın/Erkek: 559/72=7,7 olup literatür bilgilerinden çok daha yüksek saptanmıştır.

Kadınlarda tiroid kanseri insidansının erkeklerde olduğundan daha yüksek olduğu uzun zamandır bilinmektedir (33). Kadınlarda erkeklerden 3-4 kat daha fazla görülür (34, 35). Kadınlarda daha yaygın olmasına rağmen, tiroid kanseri tipik olarak daha ileri bir aşamada ve erkeklerde daha kötü hastalık prognozu ile kendini göstermektedir (33, 34). Bizim çalışmamızda 49 malign hastanın 45'ini (%91,8)

kadınlar, 4'ünü erkekler oluşturmuştur. $45/4=11,2$ katında kadınlarda daha fazla tiroid kanseri tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak cinsiyet ile tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tiroid malignitesinin bir risk faktörü olarak yaşın rolü hakkında farklı sonuçlar göstermiştir. Bazı çalışmalar tiroid karsinomu prevalansının yaşlılarda diğerlerine göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (25, 36). Bazı çalışmalar ise, genç hastalarda tiroid karsinomu prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (37). Bizim çalışmamızda malignite ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Nodül sıklığının yaşla arttığı, 50 yaş üzerinde sonografik sıklığın %50'leri bulunduğu bilinmektedir. Ülkemizde, 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklığın %37,4'leri bulunduğu saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda tiroid nodülü olan hastaların ortalama yaş seviyeleri $45,5 \pm 12,8$ olup bunların 589'u (%93,4) 18-65 yaş arasındayken, 42'si (%6,6) 65 yaş üstüydü. 65 yaş üstü hastaların oranlarının düşük olduğu görülmüştür. 18-50 yaş ve 50 yaş üstü olarak gruplandırdığımızda ise 18-50 yaş arasında %63,4 ve 50 yaş üstü %36,6 sıklığında tiroid nodülü görülmüştür. Bizim çalışmamızda literatür bilgilerinin aksine 50 yaş altı popülasyonda daha yüksek oranda tiroid nodülü olduğu görülmüştür.

Literatürde tiroid aspirasyon biyopsisi yapılan hastaların malignite oranı araştırılmış ve malignite oranı %5 ile %15 arasında değişmiştir (1, 38, 39); Ancak tiroid kanseri insidansı yaşa, cinsiyete, etnik gruba ve coğrafi bölgeye göre değişebilir (1). Çalışmamızda malignite oranı yetersiz olan hastalar dışlandıktan sonra %11 tüm hastalar dahil edildiğinde ise %7,7 olarak saptanmıştır. Her iki oranda da literatüre uygun olduğu görülmüştür.

Ramundo ve ark yaptığı çalışmada malignite oranını isthmus, sağ lob ve sol lobdaki bölgelere göre analiz etmiş ve aralarında fark olmadığını bildirmiştir (40). Çalışmamızda nodül yeri ile cinsiyet karşılaştırılmış ve hem kadınlarda (%51,2) hem de erkeklerde (%55,6) en fazla nodülün sağ lobda olduğu görülmüştür. Daha sonra nodül yeri ile malignite karşılaştırılmış ve her ne kadar toplamda sağ lobda (%52,8) nodül daha fazla bulunmuş olsada nodül yeri ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Genel olarak, MNG'li hastalarda tekli tiroid nodüllerine oranla kanser olma ihtimalinin daha düşük olduğu düşünülmektedir, ancak son çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Brito ve arkadaşlarının meta analizinde MNG'li hastanın, tekli tiroid nodülü olan hastalarla karşılaştırıldığında kanser yapma olasılığı daha düşük bulunmuştur (41). Frates ve arkadaşları, kanser olasılığının nodül sayısından bağımsız olduğunu ancak nodül sayısı arttıkça bir nodül içindeki kanser olasılığının azaldığını tarif etmişlerdir (42). Antonio Rabal ve ark yaptığı çalışmada MNG'li hastalara göre tekli nodüllerde malignite oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (32) Diğer çalışmalar, MNG ve tek nodül hastalarında benzer malign hastalık insidansını bildirmektedir (43, 44). Çalışmamızda ise cerrahi malign tanılı hastalarda MNG (%78), soliter nodül (%22) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla idi (**p=0,031**). Buna göre çalışmamızda literatüren aksine MNG'li hastalarda malignite oranı artmıştır.

Bazı çalışmalar serum TSH konsantrasyonu ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. TSH, tiroid nodüllerinde bağımsız bir malignite belirleyicisi olarak bulunmuştur (45). Normal veya yüksek bir TSH seviyesi, bir nodülün muhtemel malign potansiyeline ilişkin endişeleri dile getirirken, düşük TSH çoğu durumda benign bir gösterge olarak kabul edilmiştir (26). Bazı çalışmalarda daha yüksek TSH seviyelerinin, ileri evre tiroid kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46). Bizim çalışmamızda da TSH ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,012**). Benign olanlarda TSH daha düşük ortalama $1,19 \pm 1,09$ mU/mL iken malign ve atipik olanlarda bu oran daha yüksek ve sırasıyla $1,4 \pm 0,83$ mU/mL ve $1,727 \pm 2,6196$ mU/mL olarak bulunmuştur.

Li-Ying Huang ve ark. yaptığı çalışmada 276 tiroid kanseri hastalarının %61,6'sı tanı öncesi tek bir aspirasyon biyopsisine sahipken %38,4'üne kanser tanısı konmadan önce birden fazla aspirasyon yapılmıştır (1). Bizim Çalışmamızda ise 49 tiroid kanseri hastasının 40'ına (%81,6) bir aspirasyon biyopsisi sonrası tanı konulurken, 9 tanesine (%18,4) nihayi kanser tanısı konulmadan önce birden fazla biyopsi yapılmıştır. Yalnızca bir aspirasyon biyopsisi yapılırsa, hastaların bir kısmının gecikmiş veya yanlış teşhisi muhtemeldir. Bu nedenle, genel teşhis doğruluğunu arttırmak için tekrarlanan biyopsiler gerekli görülmektedir (47).

Literatürde başlangıçta yetersiz TİİAB oranları %10-%20 kadar yüksek olabileceği ve tekrarlanan aspirasyon yapıldığında, ilk yetersiz nodüllerin % 38 kadarı tanı konmadan kalabileceği saptanmıştır (48). Bu durum; işlemi yapan kişinin deneyimine, kullanılan malzemeye, uygun olmayan hedef seçimine ve bazı lezyonların TİİAB ile tanı konmasının mümkün olmamasıyla ilişkili olabilir (49). Bizim çalışmamızda başlangıç yetersiz TİİAB oranı %33 olarak saptanmış ve literatüre göre yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca bir çalışmada ilk tanı konulmayan ve yetersiz ince iğne aspirasyon biyopsisi olan olgularda malignite oranları %11.4 ve %11.9 olarak bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda ilk tanı konulmayan 207 hastadan 36'sına tekrarlayan biyopsi yapılmış ve tekrar biyopsi sonucunda 1 hastada malignite saptanmıştır. Tekrarlayan biyopsi sayımız yetersiz olduğu için kıyaslama yapılamamıştır. Cerrahi uygulanan ve TİİAB'da yetersiz gelen 9 hastanın ise 3'ünde malignite (%33) saptanmıştır. Cerrahi sonucuna bakılırsa yetersiz TİİAB patoloji sonucuna sahip olan hastalarda malignite oranı daha yüksektir.

Tiroid nodülü boyutu ile tiroid kanseri arasında literatürde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar küçük nodüllerde tiroid karsinomu prevalansının yüksek olduğunu bildirmiştir (51). Bunları destekler nitelikte başka bir çalışmada 2 cm'nin altındaki nodüllerde malignite oranının en yüksek olduğunu göstermiştir (52). Kamran ve ark. artan tiroid nodülü boyutunun doğrusal olmayan bir şekilde kanser riski üzerinde bir etkisi olduğunu ve 1 ile 1,9cm, 2 ile 4cm ve >4cm şeklinde yapılan gruplandırmada sırasıyla malignite %10,5, %15 ve %15 oranında tespit etmiştir. Malignite riskinin 1-1,9 cm olan nodüllere kıyasla ≥ 2 cm olan nodüllerde daha yüksek olduğu bulunmuş ve 2 cm eşliğinin ötesinde riskte bir artış olmadığını bildirmiştir (53). Bazı çalışmalar ise >4 cm nodüllerde tiroid karsinomu prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (54). Godazandeh ve ark. yaptığı çalışmada da malign ve benign nodül büyüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (37). Bizim çalışmamızda ise Gholamali Godazandeh ve ark. nin çalışmasına benzer şekilde malignite açısından nodül boyutları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca Kamran ve ark. gibi nodül boyutları <2 cm, 2 ile 4cm ve >4 cm şeklinde gruplandırılmış ve sırasıyla malignite oranlarının %11, %10,8 ve %9,5 olduğu saptanmıştır (Kamran ve ark. yaptığı çalışmada kistik nodüller çalışma dışı bırakılmış bizim çalışmamızda kistik olanlar belirtilmemiş olduğundan tüm nodüller dahil edilmiştir). Çalışmalarının aksine bizim

çalışmamızda <2 olanlarda malignite oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çelişkili sonuçlar, nodülün boyutunun maligniteyi öngörmeye güvenilir olmadığını ve tıbbi karar vermede uygulanmaması gerektiğini göstermektedir (37).

Farklı çalışmalarda TİİAB duyarlılığı % 65 ile % 98 arasında, özgüllüğü % 72 ile % 100 (55, 56), Pozitif prediktif Değeri % 35 ile % 100 arasında, Negatif Prediktif Değeri % 83 ile % 100, yanlış negatif TİİAB oranı % 0,4 ila 21 (1, 57), yanlış pozitif TİİAB oranı % 0-28 arasında bildirilmiştir (58). Bizim çalışmamızda ise TİİAB duyarlılığı %91,2, özgüllüğü %60 saptanmıştır. Duyarlılık literatürlere uygun fakat özgüllüğümüz biraz düşük bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %83,3 Negatif prediktif değeri %75 saptanmıştır. Pozitif prediktif değerimiz iyi iken negatif prediktif değerimizin biraz düşük olduğu görülmüştür. Yanlış Negatiflik Oranı %8, Yanlış pozitiflik oranı %40 olarak saptanmıştır. Yanlış negatif tiroid sonuçları tiroid kanseri tedavisini geciktirebilir ve sonuçları olumsuz yönde etkileyebilir (1). Yanlış negatiflik oranımız literatüre uygun bulunurken yanlış pozitiflik oranımız biraz yüksek bulunmuştur.

5. SONUÇ

Tiroid nodül boyutu ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun dışında cinsiyet, yaş, nodül yeri, nodül boyutu ile malign ve benign patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. TSH ile malignite arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Malign olanlarda TSH değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Multinodüler ile malignite arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Literatürün aksine multinodüler olanlarda malignite oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın duyarlılığı, PPV, yanlış negatiflik oranı literatüre uygun bulunurken, özgüllük ve NPV'nin literatüre göre biraz düşük olduğu ve yanlış pozitiflik oranının ise yüksek olduğu görülmüştür. Başlangıç yetersiz TİİAB oranı %33 olarak saptanmış ve literatüre göre yüksek oranda bulunmuştur. Yetersiz TİİAB olanlarda tekrarlayan biyopsi oranımız da düşük bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Huang LY, Lee YL, Chou P, Chiu WY, Chu D. Thyroid fine-needle aspiration biopsy and thyroid cancer diagnosis: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127354.
2. Cossu A, Budroni M, Paliogiannis P, Palmieri G, Scognamillo F, Cesaraccio R, et al. Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:584768.
3. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901-11.
4. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(1):44-9.
5. Fadda G, Rossi ED. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytol*. 2011;55(5):389-400.
6. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Single versus sequential fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodular disease. *Can J Surg*. 2005;48(1):12-8.
7. Khatawkar AV, SM A. Thyroid gland- Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. *IAIM*, 2015; 2(9)2015. 165-71 p.
8. Kaplan E, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan RH. Chapter 21 SURGERY OF THE THYROID. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungas K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000. p. 1-59.
9. Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;27:118-25.
10. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30(2):361-400.
11. Diana S Dean M, FACE and Hossein Gharib, M.D. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. 2015:1-37.
12. Akcakaya A, Koc B, Ferhatoglu F. Thyroid Anatomy and Surgical Approach. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*. 2012;28(Supplement 1):1-9.
13. Levent Efe C. Tiroid Ve Paratiroid Cerrahisi. : Deomed Yayıncılık; 2011. 1-121 p.
14. EmİRzeoĞLu M, Sancak R. Tiroit bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;29(4S):273-5.
15. Goldman L, Cecil RLF, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*: Elsevier/Saunders; 2011. 1450-63 p.
16. Fancy T, Gallagher D, 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):193-202.
17. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. *Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology*

for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2018;07(04):160-88.

18. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990: 497-550.
19. Tiroid bezi Medikal 3D vektör illüstrasyon anatomisi - İllüstrasyon E.T:15.08.2019 [Available from: <https://www.istockphoto.com/tr/vekt%C3%B6r/tiroid-bezi-medikal-3d-vekt%C3%B6r-ill%C3%BCstrasyon-anatomisi-gm1141367418-305748118>].
20. Thyroid Gland. E.T: 14.08.2019 [Available from: <https://sites.google.com/site/aggiedms136portfolio/welcome>].
21. Gardner DG, Shoback D, Arslan M. Greenspan's temel ve klinik endokrinoloji: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. 209-80 p.
22. LM K, FD A. Neck in Clinically Oriented Anatomy 4th ed. Toronto;8: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1030-1 p.
23. WILLIAM F, POLLOCK MD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Surgical Clinics of North America ,44(5). 1964:1161-73.
24. Altun B. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. 53-131 p.
25. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2019 E.T:04.09.2019 [Available from: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190426165340-2019tbl_kilavuze72e4ddf38.pdf].
26. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. Med Clin North Am 2012;96(2):329-49.
27. Güldiken PDS. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM E.T:10.08.2019 [Available from: <https://docplayer.biz.tr/10538020-Tiroid-nodullerine-yaklasim.html>].
28. Sisik A, Başak F, Kose E. Tiroid nodüllerine güncel yaklaşım: “2015 ATA” ve “2016 AACE/ACE/AME” kılavuzları derlemesi. ARCHIVES OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE. 2017;2:18-.
29. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. Clinical Diabetes and Endocrinology. 2016;2(1):1-17.
30. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167-214.
31. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. The New England journal of medicine. 2004;351(17):1764-71.
32. Rabal Fueyo A, Vilanova Serra M, Lerma Puertas E, Montserrat Esplugas E, Perez Garcia JI, Mato Matute E, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and fine-needle aspiration in the study of thyroid nodule and multinodular goitre. Endocrinology, diabetes & metabolism. 2018;1(3):e00024.
33. Yao R, Chiu CG, Strugnell SS, Gill S, Wiseman SM. Gender differences in thyroid cancer: a critical review. Expert Rev Endocrinol Metab. 2011;6(2):215-43.
34. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. Future oncology (London, England). 2010;6(11):1771-9.

35. Naouar M, Slimene H, Kamoun M, Abid H, Ferjaoui M, Haddad A. [Predictive elements of malignancy of isolated thyroid nodules]. *La Tunisie medicale*. 2002;80(9):536-41.
36. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR, S. M. Williams *Endokrinoloji Ders Kitabı*, 12. baskı Elsevier; Hindistan;. 2007:334-69.
37. Godazandeh G, Kashi Z, Zargarnataj S, Fazli M, Ebadi R, Kerdabadi EH. Evaluation the Relationship Between Thyroid Nodule Size with Malignancy and Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB). *Acta Inform Med*. 2016;24(5):347-50.
38. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8(1):15-21.
39. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical journal of Australia*. 2018;209(2):92-8.
40. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M, et al. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. 2019;38(3):231-5.
41. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(4):449-55.
42. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3411-7.
43. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-6.
44. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Annals of internal medicine*. 2000;133(9):696-700.
45. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4295-301.
46. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clinical endocrinology*. 2009;71(3):434-9.
47. Espinosa De Ycaza AE, Lowe KM, Dean DS, Castro MR, Fatourehchi V, Ryder M, et al. Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration: A Retrospective Cohort Study. *Thyroid*. 2016;26(11):1598-604.
48. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001;11(12):1147-51.
49. Ayşe Nur İHVAN AM. Tiroid Lezyonlarında Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ile Histopatoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2016; 56 (2).

50. S B, R M, A M. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of thyroid lesions. *Journal of Pathology of Nepal* 2012;186-8.
51. McHenry CR, Huh ES, Machezano RN. Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery*. 2008;144(6):1062-8; discussion 8-9.
52. Cavallo A, Johnson DN, White MG, Siddiqui S, Antic T, Mathew M, et al. Thyroid Nodule Size at Ultrasound as a Predictor of Malignancy and Final Pathologic Size. *Thyroid*. 2017;27(5):641-50.
53. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-70.
54. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007;142(6):837-44; discussion 44.e1-3.
55. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clinical endocrinology*. 1999;51(4):509-15.
56. Sinna EA, Ezzat N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2012;24(2):63-70.
57. Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution. *Thyroid*. 2012;22(12):1251-6.
58. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*. 2011;21(3):243-51.