



**T.C.**

**SAğLIK BAKANLIğI**

**İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI**

**TAKİP SIRASINDA MALİGNİTE SAPTANAN  
BENİGN TİROİD NODÜLLERİNDE RİSK FAKTÖLERİ**

**DR. HATİCE SÜMEYRA ÖZÜER GÜNEş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2019**



**T.C.**

**SAğLIK BAKANLIğI**

**İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI**

**TAKİP SIRASINDA MALİGNİTE SAPTANAN  
BENİGN TİROİD NODÜLLERİNDE RİSK FAKTÖLERİ**

**DR. HATİCE SÜMEYRA ZER GüNEş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**EğİTİM GÖREVLİSİ**

**Doç.Dr. Serkan SARI**

**Yardımcı Tez Danışmanı**

**Uzm.Dr. Kıvılcım Ulusan**

**İSTANBUL-2019**

## TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, akademik açıdan kendimizi geliştirmemiz için desteğini esirgemeyen, fikirlerimize değer verip her konuda yanımızda olan kıymetli ve saygıdeğer hocam, Aile Hekimliği Kliniği Eğitim ve İdari eski sorumlusu merhum Uzm.Dr.Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu'na, Aile Hekimliği Kliniği Eğitim ve İdari yeni sorumlusu Doç.Dr. Zuhale Aydan Sağlam'a,

Tez çalışmamda başından itibaren desteklerini esirgemeyen her aşamasında yanımda bulunan saygıdeğer tez danışmanım Doç.Dr.Serkan Sarı'na,

Tez çalışmamda bana katkıda bulunan Op.Dr.Kıvılcım Uluşan'a,

Asistanlığım süresi boyunca beraber olduğum tüm asistan arkadaşlarıma, eğitimime katkıda bulunan Uzm. Dr. Yalçın Hacıoğlu, Uzm.Dr. Yılmaz Sezgin rotasyonlarım sırasında yardımcı olan tüm değerli hocalarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili eşim annem, babam ve kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. HATİCE SÜMEYRA ÖZÜER GÜNEŞ

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	
<b>Tiroid Bezi Anatomisi</b> .....	2
<b>Tiroid Bezi Fizyolojisi</b> .....	3
<b>Tiroid Nodülü</b> .....	4
<b>Kolloid Nodül Patogenezi</b> .....	6
<b>Tiroid Nodülünü Klinik Değerlendimesi</b>	
<b>Öykü</b> .....	8
<b>Fizik Muayene</b> .....	9
<b>Laboratuvar</b> .....	10
<b>Radyolojik Tanı Yöntemleri</b>	
<b>Ultrasonografi</b> .....	11
<b>Sintigrafi</b> .....	13
<b>İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi</b> .....	14
<b>Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans</b> .....	15
<b>Tiroid Nodülü Özellikleri</b> .....	17
<b>Tiroid Nodüllerine Güncel Yaklaşım</b> .....	19
<b>Tiroid Nodüllerinde Patoloji</b> .....	26
<b>Non-neoplastik Nodüller</b> .....	27
<b>Benign Neoplastik Nodüller</b> .....	28
<b>Malign Neoplastik Nodüller</b> .....	28
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	
<b>Hastalar</b> .....	31
<b>Yöntemler</b> .....	31
<b>İstatistiksel Yöntem</b> .....	32
<b>BULGULAR</b> .....	33
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	44
<b>ÖZET</b> .....	50
<b>KAYNAKLAR</b> .....	58

## 1. GİRİŞ

Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı, tiroid bezi nodülleridir. Tiroid bezinin nodüler hastalığı ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir. Ülkemizin çeşitli yörelerinde yapılan çalışmalarda tiroid nodülü prevalansı elle muayenede; %2-6, US görüntüleme ile de, %18 olarak saptanmıştır . Batı toplumlarında da bu oranlara benzer olarak asemptomatik nüfusun %4-8'inde palpasyon ile ele gelen tiroid nodülü olduğu ve kadavra çalışmalarında da nodül prevalansının %50 civarında bulunduğu bildirilmektedir.

Tiroidin nodüler hastalığında duyulan en önemli kaygı nodüllerin malign olup olmadıklarıdır . Boyutu ne olursa olsun tiroid nodüllerinde kanser saptanma prevalansının %5-15 olduğu gözönüne alındığında bu kaygı anlaşılabilir.Günümüzde gelişen yüksek teknoloji ürünü görüntüleme cihazları sayesinde özellikle US'nin günlük yaşamda daha sık kullanılması ile tiroidde nodül saptanma oranları artmıştır.

Direkt grafi (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MR) tiroid incelemeleri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. Ultrasonografinin tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde duyarlılığı %80'ler, özgüllüğü ise %70'ler civarındadır. Lokal invazyon malignite hakkında yorum yapılabilme için en duyarlı bulgudur.

Ultrasonografinin klinik kullanımının artması ile nodüllerde maligniteyi işaret edecek bulguları saptamak önemli hale gelmiştir. Bugüne kadar nodülün boyutu, sayısı, iç yapısı (solid- kistik), parankim ekosu, kanlanması, sınırları, etrafında halo bulunup bulunmaması, intranodüler mikrokalsifikasyon içerip içermediği gibi birçok US bulgusunun malignite ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Tiroid nodüllerinde temel tanısal yöntem İİAB dir. Tehlikesiz, az maliyetli ve doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan tiroid nodüllerinin tanısında ilk tercihtir.

## **Tiroid Anatomisi**

Tiroid insandaki en büyük endokrin bezdir. Tiroid kartilajının alt yarısında, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır. Tiroid sağ ve sol loblardan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm. uzunluğunda olabilen istmus ile birbirine bağlanır. Tiroid bezi ön dış yüzde infratiroid kaslar, arter (A) ve ven (V) tiroidea'lar ile dışta arkada da boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3, 4.'üncü trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve Nervus (N) laringeus inferior ile komşudur.

Tiroid bezi başlıca iki arterden kanlanır; A. tiroidea süperior ve A. tiroidea inferior. V. tiroidea süperior ve V. tiroidea lateralis V. jugularis interna'ya, V. tiroidea inferior direkt sol V. brakiosefalika'ya açılır.

Tiroid glandının lenfatikleri genellikle venlere eşlik ederler. Tiroid bezinde yüksek oranda mültifokal veya intraglandüler metastatik karsinom varlığı, karsinomun istmus'a karşı loba yayılması ile sağ toraksa yayılma eğilimin olması lenfatik anatomi ile açıklanmaktadır.

Tiroid bezi otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Parasempatik sinir lifleri N. vagus'un yan dalları olan N. laringeus süperior ve N. laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir.

## Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezi insan organizmasında metabolizma hızı üzerine büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön loundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilir.

Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülünde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir.

Gastrointestinal yolla alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir.

TSH, follikül hücresi zarında bulunan adenozin trifosfat (ATPase) enzimini aktive eder, bu enzim adenozin trifosfat'dan 3'-5' siklik adenozin monofosfat ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. TSH etkisi ile elementel iyot, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon atomuna bağlanır ve monoyodotirionini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu karbon atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyodotirionin (DIT) meydana gelir. İki molekül DIT'in tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi T4 oluşturur.

Monoyodotirioninin DIT ile birleşmesi T3 meydana getirir. T3, periferik dokuda T4'ün 5 nolu karbon atomundaki iyodun deiyodinizasyonu ile de

oluşur. Meydana gelen T3 ve T4, tiroglobulinde depolanır. Tiroid bezinden salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı T4, %10'u da T3'dür. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir.

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır. Birincisi Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar. İkincisi Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar. Üçüncüsü de Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar. T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerlerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T4'ün hepatik turnoveri geriler T4'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T3 miktarı serbest T4'ten çok fazladır.

Tiroid hormonlarının serbest hali etkilidir. Tiroid hormonlarının etkisi ile birçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır. Merkezi sinir sisteminin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı duyarlılığını azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır.

TSH, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur. TSH salgısı, hipotalamustan salgılanan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile sağlanır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat sıfıra düşmez



## Tiroid Nodülü

Tiroid adenomları bir kapsülle çevrili benign neoplastik büyümelerdir. Adenom ve nodül terimleri literatürde çoğunlukla birbirinin yerine kullanılır. Bu şekilde bir isimlendirme aslında hatalıdır. Çünkü adenom, gland benzeri hücresel yapıyla birlikte özel bir benign yeni doku büyümesini anlatır. Nodül ise kist, karsinom, normal doku lobülü veya normal glanddan farklı olan diğer bir fokal lezyon olabilir.

Tiroid nodülleri tiroid hücrelerinin anormal fokal büyümesi sonucu tiroid bezinde oluşan ayrı bir lezyon olarak tanımlanır. Non-neoplastik tiroid nodülleri spontan olarak ortaya çıkan glandüler hiperplazi sonucu gelişirler.

Benign neoplastik nodüller, embryonel, fetal, folliküler, hürthle ve papiller adenomalar olarak sınıflandırılırlar. Patoloğların çoğu papiller adenom ve hürthle hücreli adenomları karsinomatöz lezyonlar olarak tanımlarlar. Bu nodüller patoloğların çoğu tarafından kolloid nodüller (adenomatöz nodül) olarak rapor edilirler. Bu tür nodüller, gerçek adenomdan çok muhtemelen multinodüler guatr ilişkili fokal yapılardır.

Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (kolloid) nodüller veya benign folliküler adenomlardır. Sadece %5-10'u karsinomdur. Genel kanı olarak tiroid adenomları başlangıçtan itibaren benignidir. Tiroid kanserleride çoğunlukla malign olarak başlarlar ve adenomdan kaynaklanmazlar. Ancak nadiren bir adenomun karsinoma transformasyonu görülebilir.

Benign	Malign
-Multinodüler guatr -Hashimoto tiroiditi	-Papiller karsinoma -Foliküler karsinoma
-Kist (kolloid, basit veya hemorajik) -Foliküler adenom (makro veya mikro folliküler)	-Hürthle hücreli karsinoma -Medüller karsinoma
-Subakut tiroidit	-Anaplastik karsinoma -Primer tiroid lenfoma
	-Metastatik karsinoma(özellikle meme ve böbrek)

### **Kolloid Nodül Patogenezi**

Guatr, tiroid bezinin diffüz ya da nodüler büyümesidir. Guatr oluşumu, genellikle iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanların alınması, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır.

Guatrlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür. Tiroid bezinde görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüsyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik düzende görülmesiyle ortaya çıkarlar. Bu durumlar bezde mutlaka hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar. Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Aslında hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için bez, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır.

Bu dönemde nodülleşme yoktur. Stromada folliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik follikül hücreleri follikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar.

Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak gerçekten güçtür.

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman bezde involüsyon görülür. Eğer bezde normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvölüsyon)diffüz kolloidal guatr meydana gelir. Hiperinvölüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskopik görünümünde, kolloidle dolu yassı follikül epitel hücreleriyle çevrili büyük folliküller görülür. Bez bu safhada da halen nodüler değildir.

İnvölüsyon olayı bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir.Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar. Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur.

## Tiroid Nodüllerinin Klinik Değerlendirmesi

### Öykü

Öykü her hastalıkta olduğu gibi tiroid nodüllerin değerlendirilmesinde de ve yukarıda belirtilen soruların cevaplandırılmasında da önemlidir. Her ne kadar benign-malign tiroid nodüllerin ayırımında öykü duyarlı bir yöntem olmasa da, öyküde maligniteye işaret eden belirtiler araştırılmalıdır. İlerleyen disfaji, disfoni ve dispne gibi bası semptomları var ise nodülün malign olma şüphesini artırır. Ancak benign, büyük nodüllerin de bu semptomlara neden olabileceği unutulmamalıdır.Çocukluk ya da adölesan döneminde baş ve boyuna yönelik radyoterapi uygulanması, tiroid nodüllerinde malignite riskini artırır.Erkeklerde, çocuk veya adölesan yaş grubunda (< 20 yaş) veya 60 yaşından sonra gelişen tiroid nodüllerinin malign olma olasılığı yüksektir. Yine var olan nodülün hızlı büyümesi, özellikle "L-thyroxine (L-T4)" tedavisi altında iken,malignite yönünden şüpheyi artırır.Yavaş veya ani başlayan ağrı ve hassasiyet, subakut tiroidit, benign adenom veya kist gibi benign durumların yanı sıra, nadir de olsa invaziv tiroid karsinomlarında da gelişebileceği unutulmamalıdır.Tiroid nodüllü hasta hipotiroidi veya hipertiroidi semptomları yönünden sorgulanmalıdır.Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen nodüllerde lenfoma gelişme olasılığı vardır. Yine Graves hastalığı varlığında gelişen soğuk tiroid nodüllerin malign olma olasılığı yüksektir.Ailede benign nodüler tiroid hastalığı, Hashimoto tiroiditi veya diğer otoimmün hastalıkların olması nodülün benign olma yönünden anlam taşır. Ancak tiroid karsinomu bu hastalarda da olabilir.Hasta ailesel tiroid karsinomu yönünden sorgulanmalıdır.Ailede medüller tiroid karsinomu varlığı, tiroid nodüllü hastanın ailesel medüller karsinomu veya multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2A-2B yönünden değerlendirilmesini gerektirir.

## **Fizik muayene**

Fizik muayene bulguları tiroid nodüllerinin natürü ve tiroid disfonksiyonu hakkında bazı ipuçları verebilir. Örneğin; artmış nabız sayısı hipertiroidiyi, artmış kan basıncı MEN tip 2'yi destekleyebilir. Palpasyon tiroid nodüllerin belirlenmesinde en kolay ve en ucuz yöntem olmakla birlikte en az hassastır. Palpasyon ile tiroid bezinin boyutları, nodül varlığı, sayısı, nodülün boyutu, kıvamı, hareketliliği ve hassasiyeti değerlendirilmelidir. Sert kıvamlı, düzensiz kenarlı ve fikse nodüllerin malign olma olasılığı yüksektir. Ancak bazen benign kalsifiye nodüllerin de sert olabileceği, malign nodüllerin ise her zaman beklenen sert kıvamda olmadığı akılda tutulmalıdır.

Hastanın servikal ve supraklaviküler lenf bezleri de muayene edilmelidir. Lenfadenopati (LAP) varlığı tiroid karsinomunu düşündürürken, yokluğu karsinomu ekarte ettirmez. Bir çalışmada malignite yönünden şüpheli klinik bulguların histolojik tanı ile karşılaştırılması yapılmış, palpabl servikal LAP olan hastaların %29'unda, sert nodülleri olan hastaların %50'sinde, fikse nodülü olan hastaların %29'unda ve vokal kord paralizi olan hastaların %17'sinde benign tiroid nodülleri saptanmış.

Genellikle 1 cm'den büyük nodüller, retrosternal ve posteriorda yer almadıkça palpe edilir. Palpe edilebilen nodüllerde yukarıda belirtilen, maligniteye işaret eden bulguları palpe edilemeyen nodüllerde tespit etmek güçtür. Tiroid nodüllerin değerlendirilmesinde tiroid USG'nin yaygın kullanımı ile tiroid insidentalomalarının görülme oranı artmıştır. Yine son yıllarda palpe edilemeyen, insidental tiroid nodüllerinde malignite oranının palpe edilebilen nodüllerle benzer olduğu gösterilmiştir.

## Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde yüksek sensitiviteye sahip olmasından dolayı ilk kullanılan laboratuvar test TSH konsantrasyon ölçümüdür. TSH normal seviyede ise ileri teste ihtiyaç yok. Eğer TSH normal sınırlar dışındaysa ikinci basamak, serum serbest tiroid hormonları ve Anti TPO düzeyi ölçümüdür. AntiTPO artımı ile birlikte sT4 düzeyinin düşük ve sert,diffüz hiperplazik tiroid bezi, sıklıkla otoimmun veya Hashimoto tiroiditini gösterir Anti-Tg düzeyi ölçümü tartışmalıdır.

Anti-Tg lm, normal serum AntiTPO düzeyi olan kronik lenfositik tiroiditli hastalarda klinik ve USG eşliğinde değerlendirilmesi önerilmektedir. Tiroid nodüllerinin laboratuvar değerlendirmesinde, Tiroglobulin(Tg) lm rutin yapılan bir tetkik değildir. Differansiye tiroid kanserlerinde belirgin şekilde artabilir. Bu bakımdan tümör belirleyicidir. Ancak subakut ve kronik tiroidit, graves hastalığı, İİAB'yi takiben, hatta sert bir palpasyondan sonra da artabilir. Bu sebeple maligniteye özgü değildir. Fakat malignite saptanıp yeterli tedavisi yapılmış, Tg seviyesi düşürülmüş ve hasta T4 ile süpresyon tedavisinde ise Tg düzeyinin kritik limitin üzerine çıkması metastaz geliştiği anlamına gelir.

Medüller tiroid karsinomunda(MTK kullanılan serum belirtecidir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir. Tümörün varlığını gösterebileceği gibi bu tür kanserin nüksü ve metastazının oluştuğunu da gösterebilir. Bunun yanı sıra proton pompa inhibitörü ile tedavi edilen veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Tiroid nodülü olan hastada serum kalsitonin düzeyinin rutin olarak bakılması nerilmezken, ailesel MTK veya multipl endokrin neoplazi2 (MEN2)'li hastalarda ölçüm yapmak anlamlıdır. Bazal serum kalsitonin

düzeyi 10-100 pikogram/mililitre (pg/ml) arasında olan değerler ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir.

Risk altındaki aile bireylerini belirlemede moleküler ve immünohistokimyasal yöntemlere başvurmak önemli bir yol olmakla birlikte bu yöntemlerden de yararlanma olanağı sınırlıdır. Günümüzde bilinen en geçerli moleküler veri MTK'nin değerlendirilmesinde başvurulan Ret protoonkogen mutasyonunun belirlenmesidir. Bu mutasyonun ortaya çıkarılması ile koruyucu tiroidektomi kararı verilebilmektedir. Bu protoonkogen mutasyonunun differansiye tiroid kanserlerinde de gösterilmiş olması söz konusu olmakla beraber tanı ve izlemlerde kullanılır.

## **Radyolojik Tanı Yöntemleri**

### **TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ (US)**

US tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemidir. Normal tiroid bezi homojen, orta-yüksek derecede ekojeniteye sahiptir. Bez ekojenitesinin yüksek olması çoğu olguda fokal kistik veya hipoekoik tiroid lezyonlarının daha kolay tespit edilmesini sağlar. Tiroid bezi sonografik olarak hem transvers hem de sagittal planda incelenir. Tiroid bezi anteriorunda strep kaslar, posteriorunda longus kolli kasları, lateralinde karotid arter ve internal juguler ven mevcuttur.

US tiroidin boyutları, volume ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf nodları hakkında bilgi verir. Endemik guatr bölgelerinde, en sık görülen tiroid patolojisi tiroid nodülleridir

US'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden

daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite ihtimali daha fazladır.

<b>Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri</b>	
<b>Malign özellikler</b>	<b>Benign özellikler</b>
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongiform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2)
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



## **Tiroid Sintigrafisi**

Tiroidin sintigrafik incelemesi için pek çok radyofarmasötik ajan önerilmiştir. Tiroid bezinin rutin sintigrafik incelemeleri için Technetium-99m pertechnetate kullanılmaktadır. I-131, yarı ömrünün uzunluğu ve yüksek düzeylerde radyasyona neden olması nedeniyle artık belirli endikasyonlar dışında kullanılmamaktadır.

Technetium pertechnetate (99mTc), molibdenumun yıkım ürünüdür. Yarı ömrü 6 saattir. Tiroid kanserlerinin iyot tutan uzak organ metastazlarının meydana çıkarılması için yapılan tüm vücut sintigrafisinde ise I-131 kullanılmaktadır. Kemik metastazlarının ve yumuşak doku metastazlarının değerlendirilmesi için Technetium MDP kompleksi ile tüm kemik sintigrafisi yapılmaktadır.

### **Tiroid sintigrafisi endikasyonları:**

Tiroid fonksiyonunun genel değerlendirmesi.

En büyük boyutu 8 mm ve üzeri olan nodüllerin ve fonksiyonlarının saptanması.

Tirotoksikoz nedeninin saptanması

Antitiroid tedavi yanıtı  
De Quervain, subakut tiroiditi  
tanısı.

Ektopik tiroid dokusunun saptanması.

Diferansiye tiroid kanserlerinin izlemi ve metastazlarının saptanması.

Tiroid sintigrafisi kontrendikasyonları:

Günde 75 µg T4 ve 25 µg T3 hormonu kullanımında.

İyot içeren ilaç kullanımında (Örneğin amiodaron).

## **İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

Tiroid ince iğne biyopsisi, günümüzde tiroidin nodüler hastalıklarının tanısında kullanılan en değerli ve altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Ucuz, kolay, hızlı ve tanısal başarısı yüksek bir tanı yöntemidir.

**Tiroid nodülüne yönelik ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonları şöyle özetlenmiştir:**

- TSH'nın 0,1 mIU/L'den düşük olması
- 18F-FDG-PET 'de rastlantısal olarak saptanan nodül
- Tc 99m-sestamibi sintigrafide rastlantısal olarak saptanan nodül
- Ele gelen nodül (Yaklaşık 1 cm'den büyüktür.)
- 1-1,5 cm'den daha büyük nodül (Malignite açısından şüpheli sonografik bulgusu yoksa 6-18 aylık periyodik takip de önerilebilir.)
- 1 cm'den küçük, ancak malignite açısından şüpheli sonografik bulguları olan nodül

İnce iğne aspirasyon biyopsisine karar verdikten sonra yapılması gereken, biyopsinin konvansiyonel yöntemle mi yoksa US kılavuzluğunda mı yapılacağıdır. Palpasyon ve ultrasonografi eşliğinde yapılan tiroid ince iğne biyopsilerini karşılaştıran pek çok çalışmada, 1 cm'den daha küçük çaplı, kistik yapıdaki ve derin yerleşimli nodüllerde US eşliğinde yapılan biyopsilerin doğruluk oranlarının konvansiyonel yöntemle göre daha yüksek, yetersiz biyopsi oranlarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır

## **Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sınıflandırması:**

### **1. Benign**

- Malignansi riski %1'den daha azdır
- Nodüler guatr, kolloid nodül ve Hashimoto tiroiditini kapsar.

### **2. Önemi belirsiz atipi**

- Malignansi riski %5-10 arasındadır.
- İkna edici benign sitolojik bulguların olmadığı, hücresel ya da yapısal atipi derecesinin folliküler neoplazi tanısı açısından yetersiz olduğu durumları kapsar.

**3. Folliküler neoplazi (folliküler neoplazi açısından şüpheli)** - Malignite riski %20-30 arasındadır.

- Folliküler adenom, folliküler karsinom gibi nonpapiller, folliküler paterndeki lezyonları ve Hurthle hücreli neoplazileri kapsar.

### **4. Malignansi açısından şüpheli**

- Malignansi riski %50-75 arasındadır.
- Papiller karsinom, medüller karsinom, anaplastik karsinom ve diğer primer ve sekonder malignansiler açısından şüpheli bulgular mevcuttur ancak spesimen yeterli değildir.

### **5. Malign**

- Papiller, medüller, anaplastik ve metastatik karsinom tanısı için yeterli spesimen mevcuttur.
- Yalancı pozitiflik oranı %1'den azdır.

### **6. Nondiagnostik**

- Follikül epitel hücresi azdır ya da fazla kan, kötü fiksasyon nedeniyle spesimen yeterli değildir.

Yetersiz, benign ve önemi belirsiz atipi olarak yorumlanan biyopsi sonuçları, hastanın öyküsü, klinik durumu, nodüle kaç kez biyopsi yapıldığı ve nodülün sonografik özellikleri ile birlikte değerlendirilerek, hasta US takibi, biyopsi tekrarı ya da cerrahiye yönlendirilmelidir.

Folliküler adenom ve karsinom ayrımı, yalnızca tüm nodülün histopatolojik incelemesi ve vasküler/kapsüler invazyonun gösterilmesi ile yapılabilmektedir.

Bu nedenle, bu nodüllerin mutlaka cerrahi olarak eksizyonu gerekmektedir. Sitolojik incelemesi malignansi açısından şüpheli ya da malign olarak yorumlanan nodüllerin ise yüksek malignansi riskinden dolayı mutlaka cerrahiye gitmesi gerekmektedir.

### **Tiroidin Radyografi İle Değerlendirilmesi**

Günümüzde sık kullanılmamakla birlikte, mikro ve makro kalsifikasyonlar, toraks içine büyümeler, trakea basısı, akciğer metastazları direkt grafide izlenebilir.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)**

Tiroid nodülünün tanısında rutin olarak kullanımları yoktur. İntratorasik uzanan retrosternal lezyonlarda, büyük boyutlu, çevre dokulara invaze anaplastik karsinomlarda, egzoftalmus olgularında, tiroid kanserlerinin uzak organ metastazları ve evrelemelerinde bilgisayarlı tomografi kullanılır. Graves oftalmopatisinde manyetik rezonans yönteminden yararlanılabilir.

## **Tiroid nodülüne ait özellikler**

Tiroid nodüllerinin çoğu asemptomatiktir. Fizik muayene ile boyunda tespit edilen nodülün; yeni olarak ortaya çıkması, hızlı büyümesi, beraberinde lenf bezi büyümesinin olması, brakial pleksusa bası bulgularının olması, ses kısıklığı ve lokal hassasiyet bu nodülde malignansi olasılığını arttırır. Sert ve fikse nodüller çoğunlukla maligndir.

Nodüllerin benign-malign olarak sonografi ile ayırt edilmesine yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Benign-malign ayrımını sağlayan tek bir kriter olmadığından nodüllerin değerlendirilmesi için iç yapıları, sayıları, ekojeniteleri, konturları, şekilleri, halosunun olup olmaması, vaskülaritesi ve nodüllerde kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyonun şekli gibi çeşitli kriterler incelenir.

### ***Nodül sayısı***

Tiroid kanserleri soliter nodüllerde ortaya çıkabileceği gibi multinodüler guatr zemininde de gelişebilir. Aynı tiroid içerisinde hem benign hem de malign nodüller bulunabilir. Papiller karsinomlarda multisentrisite, ailesel medüller karsinomlarda multisentrisite ve bilateralite izlenebilir.

### ***Nodüllerin iç yapısı***

Pür kistik nodüller ile kistik komponenti dominant olan miks nodüller genellikle kolloid nodüllere ait olup benignidir. Bu tür nodüllerde kistik alan içerisindeki mikrokristallere bağlı olarak kuyruklu yıldız artefaktına neden olan punktat ekojeniteler izlenebilir.

Kistik alanlar içerisinde seviyelenme gösteren ekojen kısım hemorajiye bağlı olabilir, bu durumda genellikle hızlı büyüme gösteren yumuşak bir kitle lezyonu mevcuttur.

Ancak, papiller karsinomların nadir de olsa kistik değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır. Kistik alan içine uzanım gösteren solid komponentler, mikrokalsifikasyon varlığı gibi ek bulgular bu tür kistik dejenerasyonlar için uyarıcı olmalıdır. Ayrıca, papiller karsinomun lenf nodu metastazları da kistik olabilir, bu nedenle servikal kistik lenfadenopati bulunması tiroidin papiller karsinomu (ya da olası nazofarenks karsinomu) varlığı açısından uyarıcı olmalıdır.

### **Ekojenite**

Tiroid kanserleri çoğunlukla tiroid parankimine kıyasla hipoekoiktir. Nitekim tiroid kanserlerinin %80-90'ını papiller karsinomlar teşkil etmekte olup papiller karsinomların da %90'ı hipoekoik solid lezyonlardır .Ancak, yine de, sayı olarak daha fazla olmaları nedeniyle hipoekoik nodüllerin de büyük bölümünü benign nodüller oluşturur.

### **Nodülün şekli**

Benign nodüller normal doku planlarına uyarak büyüme eğilimindedir. Buna karşılık malign lezyonlar normal planlara dik olarak büyüyebilir. Bu nedenle transvers kesitte nodül AP çapının transvers çapından daha büyük olması malign nodüllerin ayırımında özgün bir bulgudur.

### **Halo varlığı**

Lezyon çevresinde hipoekoik halo, patolojik olarak kapsül, çevre dokuların kompresyonu ya da vasküleriteye karşılık geldiğinden halo varlığı hem benign hem de malign nodüllerde izlenebilen bir bulgudur.İnce, düzgün ve tam bir halo varlığı benign nodüller için doğruluğu oldukça yüksek bir bulgudur. Buna karşılık halonun kalın ve düzensiz olması, özellikle foliküler karsinomlar için şüphe uyandırıcı olmalıdır.

### **Kalsifikasyon varlığı**

Kalsifikasyon varlığı, tiroid nodüllerinde nispeten sık karşılaşılan bir bulgu olup nodüllerin %10-15'inde görülebilir .Dolayısıyla benign-malign ayırımında kalsifikasyonun varlığından çok yerleşim yeri ve niteliği önemlidir.

Periferik, ya da yumurta kabuğu, kalsifikasyonlar nadir olmakla birlikte benign nodüller için karakteristiktir, ancak kalın ve kesintili periferik kalsifikasyonlar malignite için anlamlı olabilir .Büyük ve kaba makrokalsifikasyonlar genellikle fibrozis ve dejenerasyona bağlı oluşur ve benign nodül lehine değerlendirilir.İnce ve punktat mikrokalsifikasyonlar ise malignite ile ilişkili olabilir. Özellikle papiller karsinomlarda psammoma cisimciklerine bağlı mikrokalsifikasyonlar izlenebilir.Medüller karsinomlarda ve bunların metastazlarında amiloid etrafındaki kalsifikasyona bağlı kalsifikasyonlar olabilir, ancak bu kalsifikasyonlar genelde papiller karsinomdakilerden daha kabadır.Genç hastalarda ve tek nodül varlığında kalsifikasyon saptanması ile tiroid malignitesi arasında sıkı bir ilişki mevcut olduğundan bu hastalarda kalsifikasyon varlığında daha dikkatli olunmalıdır.

### **Nodül vaskülaritesi**

Hiperplastik nodüller çoğunlukla hipovaskülerken iyi diferansiye tiroid karsinomları genellikle hipervaskülerdir. Kötü diferansiye karsinomlar ile anaplastik karsinomlar ise hızlı büyümeye bağlı yoğun nekroz içerdiklerinden hipovasküler olma eğilimindedir.

Nodüllerin vaskülaritesi iki temel paternde incelenebilir. Bunlardan ilki periferik, ikincisi ise internal vaskülaritedir. Eski çalışmaların benign nodüllerin çevresel, malign nodüllerin internal vaskülarite gösterme eğiliminde olduğunu bildirmesine rağmen cihazların artan hassasiyeti ve Power Doppler US kullanımının yaygınlaşması ile vaskülaritenin kalitatif değerlendirmesi benign-malign ayrımında yetersiz kalmaktadır.

### **Tiroid nodüllerine güncel yaklaşım**

Bir tiroid nodülü, tiroid bezinde meydana gelen ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrılan ayrı bir lezyon olarak tarif edilebilir. Tiroid nodülleri,sağlıklı kişilerde yapılan tarama amaçlı ultrasonografi değerlendirmelerinde %50-%60 oranında saptanabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, palpabl tiroid nodülü prevalansı kadınlarda yaklaşık %5, yeterli iyot alımının olduğu yerlerde yaşayan erkeklerde de %1 olarak belirtilmektedir . Çoğu durumda, ötiroid kişilerde görülürler

ve bası semptomları ya da kozmetik problemlere sebep olmazlar. Tiroid nodüllerinde ana klinik sorun, bu nodüllerdeki maligniteleri ekarte etmektir. Tiroid nodüllü hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak semptomların olmaması maligniteyi ekarte ettirmez.

Tiroid malignitesi açısından düşük risk içeren hastaların gereğinden fazla tedavisini engellemek ve yüksek riskteki hastalara yetersiz takip ve tedavi uygulanmasının önüne geçmek ana hedef olmak üzere, tiroid nodüllerine yaklaşımda iki büyük konsensusa ait kılavuzlar hemen hemen tüm dünyada başlıca kaynak olarak takip edilmektedir.

Bu kılavuzlar; “American Thyroid Association” (ATA), “American Association of Clinical Endocrinologists” (AACE), “American College of Endocrinology” (ACE) ve “Associazione Medici Endocrinologi Medical” (AME) kılavuzları olarak bilinmektedir.

Bu kılavuzları düzenleyen yazarlar ilgili literatürü inceleyip, bilgi ve tecrübelerini kanıta dayalı tıp yaklaşımı içinde birleştirerek bir seri spesifik öneri ve bunlar için gerekçeler geliştirmişlerdir.

Tiroid nodül yönetiminin temelini yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US), duyarlı tirotropin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve klinik bulgular oluşturur.

Malign hastalıklar için klinik ve US risk faktörleri daima gözden geçirilmelidir.

Palpabl tiroid nodülü veya klinik risk faktörleri olan tüm hastalar US değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Serum TSH'nin ölçümü, tiroid fonksiyonunun en iyi başlangıç laboratuvar testidir ve TSH değeri düştüğünde serbest tiroksin (FT4) ve serbest triiyodotironin (FT3) ölçülmesi önerilmektedir.

AACE/ACE/AME kılavuzlarında klinik değerlendirmenin tanıda önemli yer tuttuğu vurgulanmaktadır. Bu değerlendirmede yaş, kişisel ya da ailede mevcut olan tiroid hastalığı ya da kanseri öyküsü, baş-boyuna radyasyon öyküsü, boyunda büyüyen kitle durumu, boyun ön kısımda ağrı varlığı, ses bozukluğu, yutma güçlüğü, nefes almada zorlanma, hipohipertiroidizm semptomlarının varlığı, iyot içeren ilaç kullanımını mutlaka sorgulanmalıdır.



## Tiroid nodüllerinde ultrasonografi

ATA kılavuzlarında; bilinen veya şüpheli tiroid nodülleri olan tüm hastalarda servikal lenf düğümlerinin de değerlendirildiği tiroid US yapılmalıdır ifadesi yer almaktadır.

US; tiroid bezinde bir nodüler yapının varlığını, büyüklüğünü, karakteristiğini, nodüle eşlik eden servikal bir lenfadenopati olup olmadığını değerlendirebilir. Yine nodül bileşimi (solid/kistik ayrımı veya süngerimsi yapı) ve nodülün posterior da tiroid bezi ile olan ilişkisini değerlendirebilir.

Tiroid US, tiroid nodüllerinde malignite riskini değerlendirmek ve İİAB'nin endike olup olmadığı konusunda karar vermeye yardımcı olmak için yaygın şekilde kullanılmaktadır. AACE/ACE/AME kılavuzları US raporlarında tiroid nodüllerine ait pozisyon, şekil, boyut, sınır, içerik, ekojenite ve vasküler durum bilgilerinin mutlaka yer almasını önermektedir

USG incelemesinde her ne kadar duyarlılık tek bir özellik için düşük olsa da tiroid kanseri için en yüksek özgüllük (medyan>% 90) olan özellikler mikrokalsifikasyonlar, düzensiz kenarlar ve uzun boylu şekil olarak belirtilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda birçok özelliğin tiroid kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ve çoğunluğu papiller tiroid kanseri (PTK)'dir. Bunlar, mikrokalsifikasyonlar, çevredeki tiroid veya strep kasları ile karşılaştırıldığında nodül hipoekojenitesi, düzensiz kenarlar (infiltratif, mikrolobule ve spiküle) ve transvers bir görünüm üzerinde ölçülen nodül boyunun eninden uzun olması olarak sayılabilir .

Bu tümörlerin, hiperekoik, kalsifikasyonsuz, yuvarlak (genişlik anterioposterior boyuttan daha büyük) nodüller olup düzenli düzgün kenar boşluklarına sahip olma olasılığı daha yüksektir . US'de tariflenen bu özelliklerin kanseri öngörmedeki duyarlılıkları düşük olduğundan sadece US özellikleri ile malignite tahmini yapmak uygun değildir. Bu özelliklerden iki ya da daha fazlasının bir arada bulunması tiroid

kanseri riskinin artmış olduğunu düşündürebilir. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu (% 82-91) soliddir.

Bu nedenle parsiyel kistik tiroid nodülleri için İİAB kararı farklı US bulguları da göz önüne alınarak verilmelidir. Bu bulgular özetle; solid komponentin ekzantrik yerleşimi, komponentlerde oluşan ani açılanmalar ve mikrokalsifikasyonların olması olarak sayılabilir.

Bazı tiroid kanserlerinin sonografik görünüşleri ve kısmen kistik nodüllerin getirdiği zorluklar göz önüne alındığında, bazı yazarlar, sonografik özelliklerin kümeleştirilmesi temelli risk sınıflamasını önermişlerdir .

Bir kistin büyük ve semptomatik olması durumunda, etanol ablasyonu olan ya da olmayan aspirasyon terapötik girişim olarak düşünülebilir. Eğer aspirasyon yapılırsa sitoloji yapılmalıdır. Tiroid nodülleri tespit edildiğinde anterior servikal lenf nodu kompartmanlarının (merkezi ve lateral) sonografik olarak değerlendirilmesi gerekir. US, tiroid kanseri için sonografik olarak şüpheli servikal lenf düğümlerini tespit ederse ,şüpheli lenf nodunun İİAB'si yapılmalıdır. Tiroid nodüllerinde İİAB, klinik endikasyonun varlığında tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde seçilen prosedürdür.

ATA kılavuzlarında ise tanı amaçlı US'de saptanan solid yapıdaki nodül palpasyonla da saptanıyorsa İİAB'nin palpasyon veya US rehberliği kullanılarak yapılabileceğini belirtmektedir. Yüksek kuşkulu US bulguları olan en büyük boyutu 1 cm'den büyük olan nodüllerde ,orta derece kuşkulu US bulguları olan en büyük boyutu 1 cm'den büyük olan nodüllerde , düşük derece kuşkulu US bulguları olan en büyük boyutu 1,5 cm'den büyük olan nodüllerde tanısal İİAB önerilmektedir

Çok düşük derece kuşkulu US bulguları olan (süngerimsi gibi) nodüllerde ise, en büyük boyut 2 cm'den büyük saptandığında tanısal İİAB düşünülebilir. İİAB yapmaksızın takip etmek de bir seçenek olabilir.

Bu gruptaki nodüllerde mutlak İİAB yerine US ile takip daha uygundur. Yukarıdaki kriterleri karşılamayan nodüller , tamamen kistik olan nodüller için İİAB gerekli

değildir. Patolojik lenf nodları ya da ekstratiroidal yayılım ile birlikte şüpheli US bulguları mevcut olduğunda,  $\leq 5-10$  mm çaplı nodüllerde de İİAB düşünülmelidir.

İİAB, hastanın kişisel ya da aile öyküsü olan veya tiroid kanseri şüphesi bulunan klinik veya görüntüleme bulguları olan durumlarda da uygundur. Yine henüz şüpheli US ve/veya klinik bulguları olmayan, ancak iyi huylu bir görünüme de sahip olmayan 10 mm'den büyük nodüller için de İİAB endikasyonu vardır.

### **Tiroid nodüllü hastalarda İİAB, sitoloji yorumu**

AACE/ACE/AME ise sonuçların beş grupta incelendiği ve belirsiz sitoloji grubunun iki subgrubta incelendiği sınıflamayı önermektedir . ATA kılavuzları birinci gruptaki tanısal olmayan İİAB'ler ile ilgili; US rehberliğinde tekrar İİAB ve yerinde sitolojik inceleme önermektedir , tekrarlayan İİAB'ye rağmen tanı konulamayan nodüllerde US'de yüksek şüphe olmaması durumunda yakın takip ya da histopatolojik tanı için cerrahi önerilmektedir ve bu grupta US'de yüksek şüphe varlığı, US takiplerinde iki boyutta % 20'den fazla büyüme ve klinik risk faktörleri varlığında cerrahi önermektedir .

ATA kılavuzlarında yalancı pozitif yorumlamayı önlemek için tekrar İİAB'nin ilk İİAB'den sonra 3 aydan daha kısa bir sürede yapılmaması önerilmektedir.

Literatürde benign sitolojiye sahip nodüller incelendiğinde  $>4$  cm nodüllerde malignitenin kesin olarak ekartasyonu belirsizliğini korumaktadır. Bu hasta grubunda daha küçük boyutlu nodüllerden farklı tedavi yaklaşımları izlenebilir Bir sitoloji sonucu primer tiroid kanseri için tanısal ise, cerrahi genellikle önerilir.

Malign sitoloji sonucuna rağmen cerrahi tedavinin ertelenebileceği durumlar şu şekilde sıralanabilir; çok düşük riskli tümöre sahip hastalar ,komorbid hastalıklar sebebiyle yüksek cerrahi riski taşıyan hastalar, nisbeten kısa yaşam beklentisi olan hastalar ,tiroid cerrahisine göre öncelenmesi gereken başka medikal ya da cerrahi patolojik durumları olan hastalar.

Üçüncü gruptaki hastalar karar vermenin oldukça karmaşık olduğu hasta grubunu içerir. ATA kılavuzları AUS / FLUS (follicular lesion of unknown significance) sitolojisine sahip nodüller için, klinik ve sonografik özelliklerin değerlendirilmesinden sonra, takip ya da tanı amaçlı cerrahi şeklinde bir strateji ile doğrudan ilerleme yerine malignite risk değerlendirmesini desteklemek için tekrar İİAB ya da moleküler test uygulamalarını önermektedir .

Önerinin devamında da tekrarlayan İİAB, moleküler test ya da her ikisi birden gerçekleştirilmez ya da sonuç alınmazsa, klinik risk faktörleri, US özellikleri ve hasta tercihinine bağlı olarak takip ya da tanı amaçlı cerrahi yapılabileceği belirtilmektedir.

ATA kılavuzlarında dördüncü gruptaki hastalara tanı amaçlı cerrahi eksizyon önerilmekle birlikte klinik ve sonografik özelliklerin değerlendirilmesinden sonra, malignite riskini değerlendirmede moleküler testlerin kullanılabildiği ve moleküler test uygulanmadığı durumlarda cerrahinin tercih edilmesi gereken seçenek olduğu belirtilmektedir . Bethesda sisteminin beşinci grubunda yer alan sitolojiye sahip hastalarda ATA kılavuzları; sitoloji papiller karsinom için kuşku olarak rapor ediliyorsa, klinik risk faktörlerine, US özelliklerine, hastanın tercihinine ve moleküler testin sonuçlarına (uygulanmışsa) bağlı olarak malign sitolojinin cerrahi tedavisi gibi yaklaşılmasını önermektedir . İİAB sonuçları öncelikle hastalarda tedavinin medikal mi yoksa cerrahi mi olacağına karar vermede en önemli belirleyicilerden birisidir. Cerrahi tedavilerin merkezine İİAB sitolojik sonuçlarının yerleştirilmesi ile birlikte yapılan cerrahi sayılarında azalma ve tiroidektomi piyeslerinde malignite oranlarında artış saptanmıştı . Bethesda gruplarından belirsiz sitolojiye sahip soliter nodüllerde uygulanacak başlangıç cerrahi yaklaşımı tiroid lobektomi şeklinde önerilmektedir. Bu yaklaşımda, klinik veya sonografik özelliklere, hasta tercihinine ve/veya gerçekleştirildiğinde moleküler teste göre modifikasyon yapılabilir .Sitolojik olarak malignite şüphesi olanlarda, sonografik olarak şüpheli bulguları taşıyanlarda, büyük nodüllerde (> 4 cm), ailesel tiroid karsinomu ya da radyasyona maruz kalma öyküsü bulunan hastalarda total tiroidektomi yapılabilir .

Bilateral nodüler hastalığı olan belirsiz sitolojiye sahip nodüllerde; anlamlı tıbbi komorbiditeleri olan hastalarda, kontralateral lobda gelecekteki bir ameliyat yapılması olasılığını istemeyen hastalarda, total ya da totale yakın tiroidektomi uygulanabilir. Bu hasta grubunda da belirsiz sitolojiye sahip nodülün histopatolojik incelemesi malignite lehine gelirse tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir. ATA kılavuzlarında multipl nodüller için; birden fazla tiroid nodülü olan hastalar, > 1 cm soliter nodül olan hastalarla aynı şekilde değerlendirilmelidir, ancak > 1 cm olan her nodül, bağımsız bir malignite riski taşır ve bu nedenle çoklu nodüller İİAB gerektirir ifadesi yer almaktadır. İİAB için sonografik paternler göz önünde bulundurulmalıdır.

## **Takipler**

Benign İİAB'ye sahip olup US olarak yüksek şüphe taşıyan nodülü olan hastalarda kılavuz yıllık US ve İİAB takibi önermektedir

Bu grupta US olarak düşük ve orta şüphe taşıyan nodülü olan hastalar 12-24 ay aralıklarla US takibine alınabilirler. Takiplerde boyutta artış (iki farklı çapta >%20 artış ya da hacimsel olarak %50 artış) ya da yeni şüpheli nodül oluşumu saptanırsa tekrar İİAB uygulanmalıdır

İki kez İİAB uygulanmış ve benign sitolojik sonuç elde edilmiş nodüle sahip hastalarda US takibi gerekli değildir.

## **Tiroid Nodüllerinde Patoloji**

Normal tiroid dokusu homojen yapıdadır. Tiroid nodülleri tek veya birden fazla olabilir ve normal hacimdeki ya da büyümüş bezin içinde bulunabilir veya diffüz guatr şeklinde olabilir. Multi nodüler guatrda nodüllerden biri klinik, boyut ve fonksiyon bakımından daha baskın olarak büyüebilir .

### **Tiroid nodüllerinin klinik- patolojik sınıflandırılması**

#### **A. Non-neoplastik Nodüller**

Hiperplastik (Hiperplazik)

Spontan

Tiroid hemigenezisi

Parsiyel tiroidektomi sonrası kompensasyon

İnflamatuvar

#### **B. Benign Neoplastik Nodüller**

Fonksiyongörmeyeler

Adenomlar

Kistler

Tiroglossal kist

Fonksiyon görenler

Toksik veya pretoksik adenomlar

#### **C. Malign Neoplastik Nodüller**

1.Primer

Papiller

Foliküler

Anaplastik

Medüller

2. Lenfomalar

3. Metastatik tiroid kanserleri

## **Non-Neoplastik Nodüller**

Bu lezyonlar gerçek nodül değildirler. Lokal glandüler hiperplazilerden oluşmuştur. Hiperplastik nodüller, spontan veya sıklıkla parsiyel tiroidektomi sonrasında gelişirler. Hashimoto tiroiditi ile alakalı nodüller lenfositik infiltrasyon gösterirler.

### **a- Nodüler hiperplazi**

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Makroskopik olarak, tiroid bezi büyümüş ve şekli bozulmuştur. Tiroid kapsülü gergin olup, bozulmamıştır. Kesit yüzeğinde, birden fazla nodül görülür. Bu nodüllerin etrafında kapsül tam oluşmamıştır. Nodüllerde sekonder değişiklikler (kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon) de yaygındır.

Nodüler guatrda mevcut dominant nodülün, adenomdan ayırıcı tanısı çok önemlidir. Adenom genellikle tek olup; tam bir kapsülle çevrilidir. Nodüler hiperplazilerde görülen dominant nodülde ise; kapsül tam değildir.

### **b- İnflamatuar nodüller**

İnflamatuar nodüller; akut tiroidit, subakut tiroidit ve Hashimoto tiroiditi sonucu görülürler. Akut tiroiditlerde; nötrofil infiltrasyonu ve doku nekrozu görülür. Subakut tiroiditde (granulomatöz, de Quervain's tiroidit) tiroid bezi hafifçe büyüktür. Patolojik olarak değişiklikler bilateral, asimmetrik veya fokaldır. Tiroid bezinde inflamasyon ve yabancı cisim hücrelerinden meydana gelmiş granülomlar mevcuttur. Hashimoto tiroiditi, kadınlarda siktir. Tiroid yaygın olarak büyümüş ve serttir. Çevre dokuya bası yapabilir. Bu nedenle kanser ile karıştırılabilir. Kesitlerde; foliküller küçük, atrofik ve kolloidi azalmıştır. Lenfositik infiltrasyon ve foliküler epitelde oksifilik değişiklik, en belirgin bulgudur .

## **Benign Neoplastik Nodüller**

Foliküler adenomlar, foliküler epitelden kaynaklandığı düşünülen monoclonal neoplastik

benign natürde nodüllerdir. Genellikle tek lezyonlardır ve fibröz kapsülle çevrilidirler veya çevre dokuya bası yaparak oluşturdukları ince bir zonları vardır. Yuvarlak ve benigndirler. Adenomlar genellikle düzenli yapı ve az mitoz gösterirler; lenfatik ve damar invazyonu bulunmaz. Foliküler (sıklıkla mikrofoliküler), trabeküler veya solid paternde görülürler. Foliküler adenomlarda, sitolojik yöntemler ile foliküler kanserden ayırım

yapılamaz. Histopatolojik olarak kapsül invazyonunun olmadığı gösterilmelidir .

Foliküler adenomların kolloid varyantı olarak sınıflandırılan kolloid (adenomatöz) nodüller; kolloid dolu foliküllerden oluşmuşlardır ve kısmen fibröz bir kapsülle çevrilidirler. Büyük bir kısmı ise fonksiyon görmez . Tüm tiroid nodüllerinin %25'ini kistler oluşturur. Basit kistler, hemorajik kolloid nodüller veya kistik paratiroid nodüller olabilirler; ancak %15'i nekrotik papiller kanser ve %30'u ise hemorajik adenomlardır papiller kanser ve %30'u ise hemorajik adenomlardır .

## **Malign Neoplastik Nodüller**

### **A. Primer Karsinomlar**

#### **a. Papiller karsinom**

Tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Çocuklukta ve artan sıklıkta üçüncü ve dördüncü dekatta görülür. Gençlerde genellikle benigndir ve 40 yaşın altında nadiren ölüme neden olur. Çeşitli tipleri vardır ancak en sık görüleni mikrokarsinomdur.

Mikrokarsinom 1 cm'den küçüktür; çevre dokuyu infiltre eden küçük milimetrik kapsülü olmayan sklerotik nodüller şeklinde görülür. Mikrokarsinomlar otopsielerde %5-35 oranında bulunurlar. Prognozları çok iyidir.

Gerçek papillaların varlığı papiller tiroid kanseri için tipiktir ve bu papillalar psödopapilla ve Graves'de görülen makropapilladan, benign nodüllerdekilerden



veya hipotiroidik guatrlardakilerden ayırt edilmelidir. Papiller lezyonun tipik formunda skleroz alanları ya tümörün merkezinde ya da periferinde bulunur Psammoma cisimcikleri papiller karsinomu belirtir. Multinükleer histiositik dev hücreler sıklıkla karsinom hücrelerine eşlik eder.Papiller karsinomların büyük bir kısmı kistik dejenerasyona uğrar .

### **b.Foliküler Karsinomlar**

Tiroid kanserlerinin %5'inden azını oluşturur.İleri yaşta ve kadınlarda sık görülür.Genellikle yavaş büyürler. Kasa ve trakeaya direkt invazyon karakteristiktir. Lezyon akciğere ve kemiğe metastaz yapabilir.Kemik metastazları genellikle osteolitikdir. Genellikle soliter olarak görülürler. Kapsülle çevrilidirler.İnvazyon derecesine göre lokal-minimal invazif veya yaygın- invazif olarak ikiye ayrılırlar.Minimal invazif formu %50'den fazlasını oluşturur. Sitolojik olarak benign folliküler adenomdan ayırt edilemeyebilir .

### **c.Medüller Tiroid Karsinomu**

Tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken almıştır.Bilinen iyi diferansiye karsinomlar içinde en agresif olanıdır ve 10 yıllık survisi%40-50'dir. Tiroid kanserlerinin %4-10'unu oluşturur.Yaklaşık %70'i sporadik,%30'u ise Multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A veya MEN tip 2B ile birlikte ailesel formda görülür.Ailesel olanlar genç yaşta bulunur ve çoğu bilateral ve multisentriktir.Fibrozis ve amiloid depolanması gösterir . Medüller kanser; sert, beyaz-sarı renkte ve infiltratif görünümde dir. Nekrotik, kistik, kalsifikasyonlu bölgeleri ve psammoma cisimcikleri görülebilir.

### **d. Hürthle hücreli (onkositik) tümörler**

Foliküler hücrelerden meydana gelirler. Bol miktarda granüllü, eozinofilik stoplazmalı, büyük nükleuslu ve belirgin nükleolus içeren büyük hücrelerden meydana gelirler. Papiller karsinomla birlikte olabileceği gibi nodüler guatr, hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi ile beraber olabilir.

## **B.Lenfomalar**

Lenfomanın, lenfositik infiltrasyon gösteren tiroiditlerden köken aldığı düşünülmektedir. Genellikle diffüz ve büyük hücrelidir. Klinik olarak, genellikle hızla büyüyen boyun kitlesinin basıya bağlı semptom oluşturmasıyla ortaya çıkar. Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm %30-80'inde mevcuttur.

## **C.Metastatik tümörler**

Tiroide en çok metastaz yapan tümörler; malign melanom, akciğer, böbrek ve meme kanseridir.



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hastalar

2012-2018 tarihleri arasında İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi Genel Cerrahi Polikliniğine başvuran muayene ve radyolojik tetkik ile tiroid nodülü saptanan ve tiroid nodülü sebebiyle takipli olan 18-80 yaş arası 128 kadın ve erkek hastanın dosyaları tarandı. Bu araştırma İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### Yöntemler

Hastaların cinsiyet, yaş,boy,kilo, ailede guatr veya tiroid hastalığı, tiroid kanseri, başka organ malignitesi, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, tiroid operasyonu öyküleri,kronik hastalık öyküsü kaydedildi.

Laboratuar değerlerinden sT3, sT4, TSHve tiroid otoantikorları anti-TPOanti-tg düzeyleri değerlendirmeye alındı.sT3 (2.5-3.9 pg/mL), sT4 (0.61-1.12)ng/dl TSH(0.38-5.33mIU/L)düzeyleri Biyokimya laboratuvarında elektrokemuluminisans yöntemiyle çalışıldı. TSH referans aralığının dışında olan hastalar TSH düzeyi < 0,38 mIU/L, sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek ise aşikar hipertiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidili kabul edildi. Yine TSH değeri >5.33mIU/L olan hastalar sT3 ve sT4 düzeyleri düşük ise aşikar hipotiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipotiroidili kabul edildi. sT4 ve TSH düzeyleri normal referans sınırları içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi.Tiroid otoantikorları hastane Laboratuarında makroelisa yöntemiyle çalışıldı.

Bu yönleme göre anti- TPO> 9 IU/ml ve/veya antiTg> 4 IU/ml ise hastalarda antikör pozitifliğinin olduğu düşünöldü.

Tiroid USG’de her nodül için şu sonografik özellikler kaydedildi: parankim yapısı, ekojenite, çevresinde halonun olup olmaması, kalsifikasyon olup olmaması, kalsifikasyon tipi, Nodül parankimi solid, kistik ve karışık olarak sınıflandırıldı. Her nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoekoik ve hiperekoik olarak isimlendirildi. Kalsifikasyonlar kaba ve ince kalsifikasyonlar olarak sınıflandırıldı. Nodülün boyutu, nodülün en uzun çapı ve sınır düzensizliği incelendi.

İİAB’ler Girişimsel Cerrahi ünitesinde uzman doktorlar tarafından USG eşliğinde, hasta yatar pozisyonda iken anestezi uygulamadan yapıldı. 1 cm’nin üzerindeki ulaşılabilen ve ultrasonografik görünümü şüpheli olan 1 cm’den küçük nodüllere biopsi yapıldı. Her nodüle 2-4 aspirasyon yapıldı. Aspiratların yayıldığı lamaların yarısı alkolde fikse edildi.

Biopsi materyalleri hastanenin Patoloji Laboratuvarında değerlendirildi. Havada kurutulan preparatlar May-Grünwald-Giemsa boyası ile, alkolde fikse edilen preparatlar Papanicolaou boyası ile boyanıp kapama malzemesi ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi. Sitolojik tanıda benign, şüpheli, malign, yetersiz, sellüler ve folliküler neoplazm kategorileri kullanıldı.

Nodüllere uygulanan İİAB sayısı, İİAB raporuna göre benign, malign, yetersiz, şüpheli, sellüler, folliküler neoplazm olup olmaması, hastaya bu sonuçlara göre cerrahi uygulanmışsa patoloji raporu kayıt edildi. Hastaların başlangıç patolojileri ve sonuç patolojileri ve biopsi tekrar sayıları kaydedildi.

## **İstatistiksel Yöntemler**

İstatistik analizler Spss21 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Demografik veriler için tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Independent-Samples T Test, Mann-Whitney U Testi testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 128 hastada bulunan 128 tiroid nodülü dahil edildi. Hastalardan 99'u (77,3%) kadın, 29 hasta (22,6%) erkekti. Hataların yaş ortalaması 51,2 ( $\pm 11,1$ ) idi. 128 nodülün 83 tanesi benign , 45 tanesi AUS/FLUS lezyondan oluşmaktaydı. Öncelikle hastalar başlangıç patolojilerine göre, benign (grup1), AUS/FLUS (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, kan grubu, Rh antijen özelliği, klinik bulgu olması, sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı ve tiroid antikor pozitiflikleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). ( Tablo 1)

**Tablo1: Demografik özellikler ve özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılması**

	<b>N1 (Benign) = 83</b>	<b>N2 (AUS/FLUS) = 45</b>	<b>N Toplam = 128(100%)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>				,351 <sup>a</sup>
Kadın	63(75,9%)	36(80%)	99(77,3%)	
Erkek	20(24,1%)	9(20%)	29(22,6%)	
<b>Yaş</b>	51,9( $\pm 10,3$ )	50( $\pm 11,5$ )	51,2( $\pm 11,1$ )	,644 <sup>b</sup>
<b>Boy</b>	163,5( $\pm 9,2$ )	163,6( $\pm 7,5$ )	163,6( $\pm 9,2$ )	,070 <sup>b</sup>
<b>Kilo</b>	80,8( $\pm 19,8$ )	75,3( $\pm 15,6$ )	78,6( $\pm 18,2$ )	,491 <sup>b</sup>
<b>BMI</b>	30( $\pm 7,9$ )	28,1( $\pm 5,5$ )	29,4( $\pm 7,1$ )	,374 <sup>b</sup>
<b>Kan Grubu</b>	66(79,5%)/83(100%)	37(82,2%)/45(100%)	103(80,5%)/128(100%)	,365 <sup>a</sup>
0	16(24,2%)	12(32,4%)	28(27,1%)	
A	35(53%)	16(43,2%)	51(49,5%)	
B	11(16,7%)	6(16,2%)	17(16,5%)	
AB	4(6,1%)	3(8,1%)	7(6,7%)	
<b>Rh</b>				,399 <sup>a</sup>
Negatif	5(7,6%)	4(10,8%)	9(8,7%)	
Pozitif	61(92,4%)	33(89,2%)	94(91,2%)	
<b>Klinik Bulgu</b>				,755 <sup>a</sup>
Yok	33(39,8%)	18(40%)	51(39,8%)	
Bası Bulgusu	46(54,4%)	24(53,3%)	70(54,6%)	
Ses Kısıklığı	4(4,8%)	3(6,7%)	7(5,4%)	
<b>Sigara Kullanımı</b>	79(95,2%)/83(100%)	44(97,8%)/45(100%)	123(96,1%)/128(100%)	,506 <sup>a</sup>
Yok	53(67,1%)	31(70,5%)	84(68,2%)	
Var	26(32,9%)	13(29,5%)	39(31,7%)	
<b>Aile Öyküsü</b>	1(1,2%)/83(100%)	-	1(0,8%)/128(100%)	
<b>Radyoterapi</b>	1(1,2%)/83(100%)	1(2,2%)/45(100%)	2(1,6%)/128(100%)	

<b>Kronik Hastalık</b>	82(98,8%)/83(100%)	45(100%)	127(99,2%)/128(100%)	,755 <sup>a</sup>
<b>Yok</b>	46(56,1%)	26(57,8%)	72(56,7%)	
<b>Var</b>	36(43,9%)	19(42,2%)	55(43,3%)	
<b>DM</b>	10(12,2%)	2(4,4%)	12(9,4%)	
<b>KVH</b>	8(9,8%)	8(17,8%)	16(12,5%)	
<b>Renal</b>	-	1(2,2%)	1(0,7%)	
<b>Akciğer</b>	4(4,9%)	2(4,4%)	6(4,7%)	
<b>Multiple</b>	14(17,1%)	6(13,3%)	20(15,7%)	

<b>TSH</b>				,006 <sup>a</sup>
<b>Normal</b>	29(34,9%)	27(66%)	56(43,7%)	
<b>Düşük</b>	37(44,6%)	8(17,8%)	45(35,1%)	
<b>Yüksek</b>	17(20,5%)	10(22,2%)	27(21%)	
<b>Antikor Pozitifliği</b>	82(98,4%)/83(100%)	44(97,8%)/45(100%)	126(98,4%)/128(100%)	,196 <sup>a</sup>
<b>Yok</b>	58(70,7%)	35(79,5%)	93(73,8%)	
<b>Var</b>	24(29,3%)	9(20,5%)	33(26,1%)	

: Ki-kare test, <sup>b</sup>: Independent Samples T Test

TSH düzeylerine göre çok gözlü tabloda karşılaştırıldığında benign grupta TSH'nin anlamlı olarak daha düşük gözlendiği görüldü (p=,006).(Tablo 2)

(Tablo 2) TSH düzeyinin grup arası karşılaştırması

	TFT			Total
	Ötiroid	Düşük TSH	Yüksek TSH	
Benign	29	37	17	83
AUS/FLUS	27	8	10	45
	56	45	27	128

**Ki-kare test**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10,192 <sup>a</sup>	2	,006
Likelihood Ratio	10,717	2	,005
Linear-by-Linear Association	2,637	1	,104
N of Valid Cases	128		

Grupların radyolojik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldığında, lezyonun USG'deki en uzun boyutu, mikro ve/veye makro kalsifikasyon içermesi, sınır düzensizliği, histopatolojik sonuçları ve malignite tanısı alana kadar geçen sürelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$ ). ( Tablo 3)

Tablo 3: Lezyonların radyolojik ve patolojik bulguları ve gruplar arasında karşılaştırılması

	<b>N1 (Benign) = 83</b>	<b>N2 (AUS/FLUS) = 45</b>	<b>N Toplam =128(100%)</b>	<b>p</b>
<b>US'de Boyut</b>	Median:25mm (Min:4mm,Max:65mm)	Median:18mm (Min:3mm,Max:75mm)	Median:20,5mm (Min:4mm,Max:75mm)	,069 <sup>c</sup>
<b>US'de Görünüm</b>	66(79,5%)/83(100%)	38(84,4%)/45(100%)	104(81,3%)/128(100%)	,009 <sup>a</sup>
Kistik	15(22,7%)	4(10,5%)	19(18,2%)	
Solid	28(42,4%)	28(73,7%)	56(53,8%)	
Mix	23(34,8%)	6(15,8%)	29(27,8%)	
<b>US'de Kalsifikasyon</b>				,343 <sup>a</sup>
Yok	82(98,8%)/83(100%)	44(97,8%)/45(100%)	126(98,4%)/128(100%)	
Makrokalsifikasyon	72(87,8%)	6(81,8%)	108(85,7%)	
Mikrokalsifikasyon	7(8,5%)	5(11,4%)	12(9,5%)	
	3(3,7%)	3(6,8%)	6(4,7%)	
<b>US'de Sınır Düzensizliği</b>				,096 <sup>a</sup>
Yok	81(97,6%)/83(100%)	45(100%)	126(98,4%)/128(100%)	
Var	77(95,1%)	39(86,7%)	116(92%)	
	4(4,9%)	6(13,3%)	10(7,9%)	

<b>Biyopsi Tekrar Sayısı</b>				,021 <sup>a</sup>
1	47(56,6%)	17(37,8%)	64(50%)	
2	19(22,9%)	21(46,7%)	40(31,3%)	
3	13(15,7%)	7(15,5%)	20(15,6%)	
4	3(3,6%)	-	3(2,3%)	
5	1(1,2%)	-	1(0,8%)	
<b>Histolojik Sonuç</b>				,051 <sup>a</sup>
Papiller	77(92,8%)	43(95,6%)	120(93,7%)	
Foliküler	5(6%)	1(2,2%)	6(4,6%)	
Mix	1(1,2%)	1(2,2%)	2(1,5%)	
<b>Tanıya Kadar Geçen Süre</b>	Median:8 ay (Min:1ay,Max:112ay)	Median:7 ay (Min:1ay,Max:59ay)	Median:7ay (Min:1ay,Max:112ay)	,568 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: Ki-kare test, <sup>c</sup>: Mann-Whitney U Testi

Lezyonların USG görünümüne göre solid, kistik ve mix yapıda olmaları değerlendirildiğinde, benign tiroid nodüllerinde görünüm arasında anlamlı fark saptandı. Solid, kistik veya mix yapıda nodüllerin maligniteye dönüşme oranlarında anlamlı fark saptanmadı.

Fakat AUS/FLUS lezyonları grup içinde solid lezyonların anlamlı olarak daha fazla oranda maligniteye dönüştüğü görüldü. Gruplar arasında ise yine solid AUS/FLUS lezyonların, solid benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla maligniteye dönüştüğü gözlemlendi ( $p=,009$ ). (Tablo4)

Tablo4: USG nodül görünümünün gruplar arası karşılaştırılması.

	Başlangıç Patoloji		Total
	Benign	AUS/FLUS	
Görünüm			
Kistik	15	4	19
Solid	28	28	56
Mix	23	6	29
Total	66	38	104

**Ki-kare test**



	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9,483 <sup>a</sup>	2	<b>,009</b>
Likelihood Ratio	9,784	2	,008
Linear-by-Linear Association	,248	1	,618
N of Valid Cases	104		

Gruplar biyopsi tekrar sayısına 1, 2 ve >2. biyopsi olmasına göre karşılaştırıldığında, AUS/FLUS lezyonların anlamlı olarak benign lezyonlardan daha fazla biyopsi sonrası malignite tanısı aldığı saptandı. (p=,021) . (Tablo5)

Tablo 5: Biyopsi tekrar sayısı

	Başlangıç.Patoloji		Total
	Benign	AUS/FLUS	
1	47	17	64
Biyopsi Tekrar 2	19	21	40
≥2	17	7	24
Total	83	45	128

**Ki-kare test**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,729 <sup>a</sup>	2	<b>,021</b>
Likelihood Ratio	7,572	2	,023
Linear-by-Linear Association	,951	1	,329
N of Valid Cases	128		

AUS/FLUS lezyonların biyopsi sayısı grupları kendi içinde one way anova testlerden normal dağılım Kabul edilmeyerek Post Hoc Tamhane analiz ile değerlendirildiğinde, lezyonların istatistiksel olarak anlamlı olarak 1. ve >2. tekrar biyopsilere göre 2. Tekrar biyopsilerinde malignite tanısı alması yüksek bulunmuştur. (Tablo6)

Tablo 6: AUS/FLUS lezyonların üç grup halinde biyopsi tekrar sayılarına göre grup içi Post Hoc Tamhane analizi testi

	Biyopsi tekrar	Mean Difference	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1,00	2,00	-,25938*	,09742	<b>,028</b>	-,4973	-,0215
	3,00	-,02604	,10990	,994	-,2999	,2479
2,00	1,00	,25938*	,09742	<b>,028</b>	,0215	,4973
	3,00	,23333	,12400	,184	-,0726	,5393
3,00	1,00	,02604	,10990	,994	-,2479	,2999
	2,00	-,23333	,12400	,184	-,5393	,0726

Tiroid nodülleri benign ve AUS/FLUS lezyon olarak gruplandırıldıktan sonra lezyonlar grup içinde ikinci biyopside ve ikinciden sonraki biyopsilerde malignite tanı alanlar şeklinde gruplandırıldı. (Tablo: 7)

Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında AUS/FLUS lezyonların istatistiksel anlamlı olarak benign lezyonlara göre daha fazla ikiden fazla biyopsi sonrası malignite tanısı aldığı görüldü ( $p=,032$ ). (Tablo7)

Tablo7: Benign ve AUS/FLUS lezyonların kaçınıcı biyopside malignite tanısı aldığını gösteren tablo

		Biyopsi tekrar sayısı					Total
		1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	
Başlangıç Patoloji	Benign	47	19	13	3	1	83
	AUS/FLUS	17	21	7	0	0	45
Total		64	40	20	3	1	128

Tablo 8: Malignite tanısı konmasına kadar yapılan biyopsi tekrar sayılarının 1 ve >1 olarak gruplandırılmasını gösteren tablo

		Biyopsi tekrar sayısı		Total
		1	>1	
Başlangıç Patoloji	Benign	47	36	83
	AUS/FLUS	17	28	45
Total		64	64	128

Tablo 9: Benign ve AUS/FLUS lezyonlar 1 ve >1. tekrar kez biyopsi yapılmasına göre gruplar arası karşılaştırma

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,147 <sup>a</sup>	1	,042		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,427	1	,064		
Likelihood Ratio	4,178	1	,041		
Fisher's Exact Test				,064	<b>,032</b>
Linear-by-Linear Association	4,114	1	,043		
N of Valid Cases	128				

Başlangıç patolojisi benign olup sonraki tekrar biyopsilerinde malign tanısı alan nodüler, 1. tekrarda ve >1. tekrar biyopsiler şeklinde gruplandırıldıktan sonra lezyonların daha fazla biyopside malignite tanısı almasındaki demografik ve radyoloji risk faktörleri grup içinde değerlendirildi. (Tablo: 10)

Tablo 10: Benign nodüllerin demografik ve radyolojik özelliklerinin biyopsi tekrar sayısına göre gruplandırıldığında gruplar arası karşılaştırma

	<b>Grup1 (1 terar biyopsi)</b>	<b>Grup2 (&gt;1 tekrar biyopsi)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet</b> Kadın/Erkek	36(76,6%)/11(23,4%)	27(75%)/9(25%)	,866 <sup>a</sup>
<b>Yaş</b>	Median:51,5 yıl (Min:26yıl,Max:76yıl)	Median:52,5 yıl (Min:33yıl,Max:73yıl)	,903 <sup>c</sup>
<b>BMI</b>	29,1(Min:19,Max:39)	27,8(Min:25,Max:62)	,833 <sup>c</sup>
<b>Kan Grubu</b> A grubu/ diğer <b>Rh</b> Negatif/Pozitif	15(40,5%)/22(59,5%) 5(13,5%)/32(86,5%)	16(55,2%)/13(44,8%) /29(100%)	,237 <sup>a</sup> <b>,049<sup>a</sup></b>
<b>Klinik Bulgu</b> Var/Yok	18(38,3%)/29(61,7%)	15(41,7%)/21(58,3%)	,756 <sup>a</sup>
<b>Sigara Kullanımı</b> Var/Yok	33(71,7%)/13(28,3%)	20(60,6%)/13(39,4%)	,299 <sup>a</sup>
<b>Kronik Hastalık</b> Var/Yok	27(57,4%)/20(47,6%)	19(54,3%)/4(45,7%)	,755 <sup>a</sup>
<b>TSH</b> Normal/Düşük/Yüksek	16(34%)/22(46,8%)/9(19,1%)	13(36,1%)/15(44,7%)/8(22,2)	,877 <sup>a</sup>
<b>Antikor Pozitifliği</b> Var/Yok	38(82,6%)/8(17,4%)	20(55,6%)/16(44,4%)	<b>,008<sup>a</sup></b>
<b>US'de Boyut</b>	Median:24mm (Min:4mm,Max:65mm)	Median:21mm (Min:8mm,Max:50mm)	,181 <sup>c</sup>
<b>US'de Görünüm</b> Kistik/Solid/Mix	6(16,2%)/12(32,4%)/19(51,4%)	9(31%)/16(55,2%)/4(13,8%)	<b>,006<sup>a</sup></b>
<b>US'de Sınır Düzensizliği</b> Var/Yok	4(8,5%)/43(91,5%)	/34(100%)	-
<b>Tanıya Kadar Geçen Süre</b>	Median:3 ay (Min:1ay,Max:45ay)	Median:14 ay (Min:4ay,Max:112ay)	,000 <sup>c</sup>

**Ki-kare test, °: Mann-Whitney U Testi**

Rh pozitif ve antikor negatif olan hastaların nodüllerinin, usg'de solid görünümde olan lezyonların istatistiksel anlamlı daha fazla >1 tekrar biyopsilerde tanı aldığı görülmüştür. (Tablo: 1,2,3)

Tablo 11: Benign grup için Rh dağılımı ve biyopsi tekrar grupları içinde karşılaştırılması.

		Biyopsi tekrar sayısı		Total
		1	>1	
Rh	Negatif	5	0	5
	Pozitif	32	29	61
Total		37	29	66

**Ki-kare test**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,240 <sup>a</sup>	1	,039	,062	<b>,049</b>
Continuity Correction <sup>b</sup>	2,530	1	,112		
Likelihood Ratio	6,107	1	,013		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4,176	1	,041		
N of Valid Cases	66				

Tablo 12: Benign grup için antikor durum dağılımı ve biyopsi tekrar grupları içinde karşılaştırılması.

		Biyopsi tekrar sayısı		Total
		1	>1	
Antikor	Negatif	38	20	58
	Pozitif	8	16	24
Total		46	36	82

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,140 <sup>a</sup>	1	,008	,014	<b>,008</b>
Continuity Correction <sup>b</sup>	5,893	1	,015		
Likelihood Ratio	7,175	1	,007		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	7,052	1	,008		
N of Valid Cases	82				

Tablo 13: Benign grup için ultrasonografik görünüm dağılımı ve biyopsi tekrar grupları içinde karşılaştırılması.

	Biyopsi tekrar sayısı		Total
	1	>1	
Kistik	6	9	15
Görünüm Solid	12	16	28
Mix	19	4	23
Total	37	29	66

Ki-kare test

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10,133 <sup>a</sup>	2	<b>,006</b>
Likelihood Ratio	10,836	2	,004
Linear-by-Linear Association	7,829	1	,005
N of Valid Cases	66		

Başlangıç patolojisi AUS/FLUS olup sonraki tekrar biyopsilerinde malign tanısı alan nodüler, 1.tekrarda ve >1. tekrar biyopsiler şeklinde gruplandırıldıktan sonra lezyonların daha fazla biyopside malignite tanısı almasındaki demografik ve radyoloji risk faktörleri grup içinde değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo: 14)

Tablo 14: AUS/FLUS nodüllerin demografik ve radyolojik özelliklerinin biyopsi tekrar sayısına göre gruplandırıldığında gruplar arası karşılaştırma

	<b>AUS/FLUS Grup1</b>	<b>AUS/FLUS Grup2</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın/Erkek	14(82,4%)/3(17,6%)	22(78,6%)/6(21,4%)	,538 <sup>a</sup>
<b>Yaş</b>	Ortalama: 46,1±3,05	Ortalama: 52,3±1,95	,096 <sup>b</sup>
<b>BMI</b>	Ortalama: 25,9±1,58	Ortalama: 29,6±1,60	,117 <sup>b</sup>
<b>Kan Grubu</b>			
A grubu/ diğer	2(16,7%)/10(83,3%)	14(56%)/11(44%)	<b>,024<sup>a</sup></b>
<b>Rh</b>			
Negatif/Pozitif	3(21%)/9(75%)	1(4%)/24(96%)	<b>,054<sup>a</sup></b>
<b>Klinik Bulgu</b>			
Var/Yok	11(64,7%)/6(35,3%)	16(57,1%)/12(42,9%)	,616 <sup>a</sup>
<b>Sigara Kullanımı</b>			
Var/Yok	12(70,6%)/5(29,4%)	19(70,4%)/8(29,6%)	,988 <sup>a</sup>
<b>Kronik Hastalık</b>			
Var/Yok	5(29,4%)/12(70,6%)	14(50%)/14(50%)	,175 <sup>a</sup>
<b>TSH</b>			
Normal/Düşük-Yüksek	12(70,6%)/5(12,5%)	15(53,6%)/13(46,4%)	,259 <sup>a</sup>
<b>Antikor Pozitifliği</b>			
Var/Yok	16(94,1%)/1(5,9%)	19(70,4%)/8(29,6%)	<b>,060<sup>a</sup></b>
<b>US'de Boyut</b>	Median:22mm (Min:3mm,Max:60mm)	Median:15mm (Min:9mm,Max:75mm)	,128 <sup>c</sup>
<b>US'de Görünüm</b>			
Solid/ Kistik -Mix	11(78,6%)/3(21,4%)	17(70,8%)/7(29,2%)	<b>,451<sup>a</sup></b>
<b>US'de Sınır Düzensizliği</b>			
Var/Yok	2(11,8%)/15(88,2%)	4(14,3%)/24(85,7%)	-
<b>Tanıya Kadar Geçen Süre</b>	Median:2 ay (Min:1ay,Max:10ay)	Median:9 ay (Min:3ay,Max:59ay)	,000 <sup>c</sup>

Ki-kare test, <sup>b</sup>: İndependent Samples T Test, <sup>c</sup>: Mann-Whitney U Testi

## TARTIŞMA

Klinik olarak tiroid nodüllerinin yönetiminde, hangi hastalarda cerrahi endikasyonun olduğuna karar verilebilmesi için nodülün benign-malign ayrımının yapılabilmesi kritik önem taşır. Nodülün değerlendirilmesinde USG, pratik, ucuz ve noninvaziv oluşu nedeniyle en sık kullanılan radyolojik tetkiktir. ATA 2015 kılavuzu, tiroid hastalığı açısından şüpheli, rastlantısal olarak bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme gibi incelemelerde saptanan nodüller dahil, tüm hastalara USG yapılmasını ve şüpheli bulguların olması halinde İİAB yapılmasını önermektedir. İİAB tiroid nodüllerinin malign ve benign ayrımının yapılmasında sık kullanılan, doğruluğu yüksek, ucuz ve minimal invaziv bir yöntemdir. İİAB klinisyenin tiroid nodüllerini cerrahiden çok daha az invaziv şekilde değerlendirmesine olanak sağlar, malignite açısından sensitivitesi %89-98 ve spesifitesi %92 doğrulukta kabul edilir. İİAB sayesinde benign nodüllere yapılabilecek gereksiz tiroidektomilerin önüne geçilebilir. Tiroid nodüllerinde ana klinik sorun, bu nodüllerdeki maligniteleri ekarte etmektir. Tiroid nodüllü hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak semptomların olmaması maligniteyi ekarte ettirmez.

Tiroid malignitesi açısından düşük risk içeren hastaların gereğinden fazla tedavisini engellemek ve yüksek riskteki hastalara yetersiz takip ve tedavi uygulanmasının önüne geçmek ana hedef olmak üzere, tiroid nodüllerine yaklaşımda iki büyük konsensusa ait kılavuzlar hemen hemen tüm dünyada başlıca kaynak olarak takip edilmektedir.

Bu kılavuzlar; “American Thyroid Association” (ATA), “American Association of Clinical Endocrinologists” (AACE), “American College of Endocrinology” (ACE) ve “Associazione Medici Endocrinologi Medical” (AME) kılavuzları olarak bilinmektedir.



Tiroid bezinde saptanan nodüller endokrin hastalıkları içerisinde en sık karşımıza çıkan problemlerin arasında yer almaktadır. Erişkinlerin %4-7'inde palpasyonla, %10-41'inde US'de, %50'sinde ise otopsi çalışmalarında tiroid bezinde nodül saptanmaktadır(25-35). Son yıllarda üstün teknoloji ile donatılmış US'nin yaygın olarak kullanıma girmesi ile herhangi bir yakınması olmayan kişilerde insidental olarak tiroid bezinde nodül ya da nodüller saptanmaktadır(25).

İİAB, tiroid nodülünün tanısında US 'den sonra en sık başvuru alan tanı yöntemidir. 1-1,5 cm'den büyük ya da US incelemesinde maligniteyi işaret eden bulgulara sahip olan nodüllere maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak İİAB uygulanmaktadır(35,36). Ancak, yukarıda belirtildiği gibi, tiroid nodülünün malignite olasılığı çok düşüktür ve çoğu benign tiroid nodülüne bu invaziv işlem belki de gereksiz yere uygulanmaktadır(37,38). İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) doğruluğu aspirasyonu uygulayan doktorun becerisine ve değerlendiren sitopatoloğun tecrübesine bağlıdır. Başarılı İİAB sonrası bir nodül benign, malign, kuşkulu olarak değerlendirilir. Nodüllerin %60-90'ı benign sonuç vermesine karşılık bu nodüllerin %1-6'sı maligndir (yanlış negatif). Yine folliküler adenom ile folliküler karsinom ayrımı sadece İİAB ile yapılamaz(39). Bu durum, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde; ayırıcı tanıya ve ince iğne aspirasyon biyopsisine gidecek nodül sayısının sınırlanmasına katkıda bulunacak yeni bir yöntem arayışını doğurmuştur(37,38,40).

Literatür incelendiğinde tiroid nodüllerinin kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (20). Bizim çalışmamıza katılan hastaların 99'u (77,3%) kadın, 29 hasta (22,6%) erkekti ve kadın/erkek oranı 3.4 olarak bulundu. Gürel FS' nin yaptığı çalışmada kadınlarda 5 kat fazla bulunmuştur(21).

Sclabas GM ve arkadaşlarının 240 hastalık çalışmasında kadınlarda 3 kat fazla, Sangalli G ve arkadaşlarının 5287 hastada yaptığı çalışmada ise kadınlardaki nodül sıklığı erkeklerden 4.2 kat fazla saptanmış olup çalışmamızdaki oran literatür ile uyumlu bulunmuştur (22,23).

Yapılan çalışmalarda <20 ve >60 yaş ve erkek cinsiyet grubunda malign tiroit nodülüne sahip olma riski yüksek olarak saptanmıştır (24) Cappelli ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(41). Bakhshae ve arkadaşlarının çalışmasında ise benign nodülü olan olguların yaş ortalaması malign olguların ortalamasından daha büyük bulunmasına karşın, benign-malign nodülü olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p=0,004$ ) saptanmıştır(42).Bizim çalışmamızda malign nodüllerin görüldüğü yaş ve cinsiyetin, tüm hastaların yaş ortalamasından ve cinsiyet yüzdesinden farklı olmadığı bulunmuştur,ve çalışmamızda AUS/FLUS lezyonlar grup içinde karşılaştırıldığında hiçbir demografik, radyolojik ve patolojik özellik 2 den sonraki biyopsilerinde malignite saptanması açısından risk faktörü oluşturmamıştır.

Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu (% 82-91) solidir.(1,2,3,4) Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada malignite nedeniyle opere edilen 360 ardışık piyesten % 88'i solid veya minimal kistik (% 5'in altında kist oranı), % 9'u <%50 kistik ve sadece% 3'ü % 50'den fazla kistik saptanmıştır .(5) Smith-Bindman ve ark.'nın (6) yaptıkları araştırmada, tamamen solid iç yapıya sahip nodüllerin tiroid kanser riski ile istatistik olarak önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiş ve kanserli gruptaki nodüllerin %66,7'si ile kontrol grubundaki nodüllerin %42,7'sinin solid iç yapıya sahip oldukları bulunmuştur. Yaptıkları çalışmada kanserli grupta, tamamen kistik iç yapıda olan hiç nodül saptanmamış olup bu tip nodüllerin malignite riski göstermedikleri ve örnekleme yapmanın da gereksiz olduğu ifade edilmiştir. Ancak literatürde, papiller karsinomların nadiren de olsa kistik değişiklik gösterebildiği ve bunların benign kistik nodüllerden sonografik olarak ayırımının yapılamayabileceğini belirten veriler mevcuttur (7,8).

Bizim çalışmamızda Solid AUS/FLUS lezyonların anlamlı olarak benign solid lezyonlara göre daha fazla oranda maligniteye dönüştüğü görüldü. Fakat grup içinde değerlendirildiğinde maligniteye dönüşmesi açısından bir risk faktörü oluşturmuyordu, kistik ve miks nodüller ile arasında anlamlı fark saptanmadı.

Nodüllerin 6(4,7%)'sında mikrokalsifikasyon izlendi. Mikrokalsifikasyon içeren nodüllerin 3(3,7%)benign, 44 Aus/Flus lezyonunun da 3(6,8%) mikrokalsifikasyon içermekteydi. Çalışmamızda mikrokalsifikasyon varlığı ve malignite riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,343, Mann-Whitney U Testi) .

Konu ile ilgili çalışmaların büyük kesiminde mikrokalsifikasyonun tiroid kanseri ile yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir.(10,11) Literatürde mikrokalsifikasyonların malignite açısından duyarlılığı %64 ile %66,7 arasında, özgüllüğü ise %72 ile %84,8 arasında bildirilmektedir.

Appetecchia ve arkadaşlarının çalışmasında mikrokalsifikasyonların, gri skala bulguları arasında malignite ile ilişkili tek özellik olduğunu (p<0,0001) bulmuştur(43). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında (12) Çapı  $\leq 2$  mm olan mikro kalsifikasyon hiperekoik ve minik kalsifikasyon odakları olan hastalarda malign oran ,kalsifikasyon olmayan ve diğer kalsifikasyon grubundan anlamlı olarak yüksekti (P <0.001). Tek kalsifikasyon nodülündeki malign oran, çoklu nodül grubundan anlamlı derecede yüksekti (P <0.01). Lenf nodu kalsifikasyonu olan hastaların çoğu maligndi. Malign kalsifikasyon ve mikro kalsifikasyon oranı, <45 yaş arası hastalarda yaşlılara göre anlamlı derecede yüksekti (P <0.05) Rago ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi mikrokalsifikasyon varlığının tek başına malign nodülü tanımda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p>0,05) bildirilmiştir.

Hong ve arkadaşlarının çalışmasında(13) İlk olarak AUS / FLUS tanısı alan toplam 687 nodülün 248 (% 36) nodülde tekrar İİAB yapıldı ve 49'una (% 7) nodül hemen ameliyat edildi. Tekrarlanan İİAB maruz kalan 248 nodül arasında 49 (% 20) nodül tekrar AUS / FLUS, 123 (% 50) benign, 47 (% 19) foliküler neoplazm tanısı, malignite şüphesi veya malign çıktı. AUS / FLUS tanısı sonrası acil operasyon geçiren grup ile ilk tanının ardından tekrar FNA uygulanan grup arasında malignite riskinin farklı olmadığını da saptanmadı.

Allen ve arkadaşlarının çalışmasında(14), AUS / FLUS sitolojisine sahip nodüllerdeki malignite oranları, önceden tahmin edilenden daha yüksek saptandı ve% 26,6–37,8 AUS / FLUS nodülü kanserli bulundu.

Turkyilmaz ve arkadaşlarının çalışmasında (15) AUS / FLUS olarak tanımlanan nodüller için genel malignite oranı ve AUS / FLUS sonrasında tekrarlayan İİAB uygulanan nodüller için malignite oranı, Ulusal Kanser Enstitüsünün beklenen malignite oranlarından daha yüksekti. Bu nedenle, mevcut tavsiyelerin gözden geçirilmesi gerektiği önerilmiştir.

Bizim çalışmamızda AUS/FLUS lezyonlarda 2. Tekrar biyopsisinde yani 3. Biyopside malignite tanısı alması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Hipertiroidizm ve tiroid kanseri arasındaki ilişki sonuçları büyük ölçüde farklı olabilen birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir [16,17]. Bazı araştırmacılar tiroit kanseri ve hipertiroidizm birlikteliğini %1'den daha düşük bildirirken, diğer bazı araştırmacılar %19-21'den yüksek oranda rapor etmişlerdir [11,12]. Biz çalışmamızda hipertiroidili hastalarda tiroid kanseri oranını %17,4 olarak bulduk. Bazı araştırmacılar tiroit kanseri ve hipertiroidizm birlikteliğini %1'den daha düşük bildirirken, diğer bazı araştırmacılar %19-21'den yüksek oranda rapor etmişlerdir [18,19]

Taşkesen ve arkadaşlarının çalışmasında Hipertiroidili hastalarda malignite ihtimali düşük olsa da şüpheli lezyonlar, nodüller ve boyunda saptanan lenf adenopatiler ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Bizim çalışmamızda TSH değeri normal değerinin altında olan, patoloji sonucu benign gelmiş hastaların sonraki biyopsilerinde malignite saptanması AUS/FLUS lezyonlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hipertiroidi ve subklinik hipertiroidisi olan benign lezyonları olan hastaların patoloji sonuçları AUS/FLUS lezyonlara göre daha yetersiz kalmakta, bu lezyonların risk faktörü olmasa bile biyopsi tekrarı yapılması uygun olacaktır

## SONUÇ

Tiroid nodüllerinde malignite şüphesi düşük ve benign sitolojik bulgular varsa İİAB'de örnekleme hataları nedeniyle yalancı negatiflik (%5) olabileceğinden hastaları ihmal etmemek ve sıkı takip edilmelidir. Benign tiroid nodülleri çok yavaş büyüyebilir, nodül hacmindeki artış güvenilir bir bulgu değildir, nodülde büyüme varsa tekrar İİAB yapılması gerekir. Bu gibi durumlarda nodüller seri USG ile takip edilmelidir. Benign tiroid nodüllerinde tekrarlanan İİAB'lerde yalancı negatiflik oranı düşüktür. Sitolojik bulgular benign olsa bile, klinik olarak malignite şüphesi yüksekse tedavi uygulanmalıdır. Çalışmamızda Gruplar arasında ise yine solid AUS/FLUS lezyonların, solid benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla maligniteye dönüşüğü gözlenmiştir. Gruplar biyopsi tekrar sayısına 1, 2 ve >2. biyopsi olmasına göre karşılaştırıldığında, AUS/FLUS lezyonların anlamlı olarak benign lezyonlardan daha fazla biyopsi sonrası malignite tanısı aldığı saptandı. Önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS) kategorisi, tartışmalı bir ara grup olup, benign-malign ayrımının yapılamadığı durumlarda kullanılır. AUS/FLUS kategorisinin malignite oranı %5-15 olarak bilinmekle beraber çeşitli çalışmalarda %6 ile %48 arasında değişmektedir. Bu kategorinin heterojen yapısı nedeniyle; uygun risk sınıfına göre subklasifikasyonu yapılması daha iyi klinik yönetimin sağlanmasında katkı sağlar. AUS/FLUS lezyonlarda tekrarlayan biyopside malignite tanısı alması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bize bu lezyonların sıkı takip edilmesi gerektiğini göstermiştir.

## ÖZET

### TAKİP SIRASINDA MALİGNİTE SAPTANAN BENİGN TİROİD NODÜLLERİNDE RİSK FAKTÖLERİ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı benign tiroid nodüllerinin malignite riski taşımasına etki eden faktörleri araştırmak, ve benign tiroid nodüllerinin takiplerinde yaklaşımda bulunmak.

**Gereç ve Yöntem:** 2012-2018 tarihleri arasında İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi Genel Cerrahi Polikliniğine başvuran muayene ve radyolojik tetkik ile tiroid nodülü saptanan ve tiroid nodülü sebebiyle takipli olan 18-80 yaş arası 128 kadın ve erkek hastanın dosyaları tarandı. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, ailede guatr veya tiroid hastalığı, tiroid kanseri, başka organ malignitesi, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, tiroid operasyonu öyküleri, kronik hastalık öyküsü kaydedildi.

Laboratuvar değerlerinden sT3, sT4, TSH ve tiroid otoantikörleri anti-TPO anti-tg düzeyleri değerlendirmeye alındı. TSH referans aralığının dışında olan hastalar TSH düzeyi  $< 0,38$  mIU/L, sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek ise aşikar hipertiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidili kabul edildi. Yine TSH değeri  $> 5,33$  mIU/L olan hastalar sT3 ve sT4 düzeyleri düşük ise aşikar hipotiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipotiroidili kabul edildi. sT4 ve TSH düzeyleri normal referans sınırları içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi. Bu yöntemle göre anti-TPO  $> 9$  IU/ml ve/veya antiTg  $> 4$  IU/ml ise hastalarda antikor pozitifliğinin olduğu düşünüldü.

Tiroid USG'de her nodül için şu sonografik özellikler kaydedildi: parankim yapısı, ekojenite, çevresinde halonun olup olmaması, kalsifikasyon olup olmaması, kalsifikasyon tipi ,  
Nodül parankimi solid, kistik ve karışık olarak sınıflandırıldı.

Her nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoeoik ve hiperekoik olarak isimlendirildi. Kalsifikasyonlar kaba ve ince kalsifikasyonlarolarak sınıflandırıldı. Nodülün boyutu, nodülün en uzun çapı ve sınır düzensizliği incelendi

İİAB'ler Girişimsel Cerrahi ünitesinde uzman doktorlar tarafından USG eşliğinde, hasta yatar pozisyonda iken anestezi uygulamadan yapıldı. 1 cm'nin üzerindeki ulaşılabilen ve ultrasonografik görünümü şüpheli olan 1 cm'den küçük nodüllere biopsi yapıldı. Biopsi materyalleri hastanenin Patoloji Laboratuvarında değerlendirildi, Sitolojik tanıda benign, şüpheli, malign, yetersiz, sellüler ve folliküler neoplazm kategorileri kullanıldı.

Nodüllere uygulanan İİAB sayısı, İİAB raporuna göre benign, malign, yetersiz, şüpheli, sellüler, folliküler neoplazm olup olmaması, hastaya bu sonuçlara göre cerrahi uygulanmışsa patoloji raporu kayıt edildi. Hastaların başlangıç patolojileri ve sonuç patolojileri ve biopsi tekrar sayıları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 128 hastada bulunan 128 tiroid nodülü dahil edildi.

Hastalardan 99'u (77,3%) kadın, 29 hasta (22,6%) erkekti. Hataların yaş ortalaması 51,2 ( $\pm$ 11,1) idi. 128 nodülün 83 tanesi benign , 45 tanesi AUS/FLUS lezyondan oluşmaktaydı. Öncelikle hastalar başlangıç patolojilerine göre, benign (grup1), AUS/FLUS (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, kan grubu, Rh antijen özelliği, klinik bulgu olması, sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı ve tiroid antikor pozitiflikleri açısından anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$ ).

TSH düzeylerine göre çok gözlü tabloda karşılaştırıldığında benign grupta TSH'ın anlamlı olarak daha düşük gözleendiği görüldü.

Grupların radyolojik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldığında, lezyonun USG'deki en uzun boyutu, mikro ve/veye makro kalsifikasyon içermesi, sınır düzensizliği, histopatolojik sonuçları ve malignite tanısı alana kadar geçen sürelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Lezyonların USG görünümüne göre solid, kistik ve mix yapıda olmaları değerlendirildiğinde, benign tiroid nodüllerinde görünümlemler arasında anlamlı fark saptandı. Solid, kistik veya mix yapıda nodüllerin maligniteye dönüşme oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Fakat AUS/FLUS lezyonları grup içinde solid lezyonların anlamlı olarak daha fazla oranda maligniteye dönüştüğü görüldü. Gruplar arasında ise yine solid AUS/FLUS lezyonların, solid benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla maligniteye dönüştüğü gözleendi ( $p=,009$ ).

Gruplar biyopsi tekrar sayısına 1, 2 ve  $>2$ . biyopsi olmasına göre karşılaştırıldığında, AUS/FLUS lezyonların anlamlı olarak benign lezyonlardan daha fazla biyopsi sonrası malignite tanısı aldığı saptandı. ( $p=,021$ ).

AUS/FLUS lezyonların biyopsi sayısı grupları kendi içinde one way anova testlerden normal dağılım Kabul edilmeyerek Post Hoc Tamhane analiz ile değerlendirildiğinde, lezyonların istatistiksel olarak anlamlı olarak 1. ve  $>2$ . tekrar biyopsilere göre 2. Tekrar biyopsilerinde malignite tanısı alması yüksek bulunmuştur.

Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında AUS/FLUS lezyonların istatistiksel anlamlı olarak benign lezyonlara göre daha fazla ikiden fazla biyopsi sonrası malignite tanısı aldığı görüldü ( $p=,032$ ). Rh pozitif ve antikor negatif olan hastaların nodüllerinin, usg'de solid görünümde olan lezyonların istatistiksel anlamlı daha fazla  $>1$  tekrar biyopsilerde tanı aldığı görülmüştür.



Başlangıç patolojisi AUS/FLUS olup sonraki tekrar biyopsilerinde malign tanısı alan nodüller, 1. tekrarda ve >1. tekrar biyopsiler şeklinde gruplandırıldıktan sonra lezyonların daha fazla biyopside malignite tanısı almasındaki demografik ve radyoloji risk faktörleri grup içinde değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

### **Sonuç:**

Tiroid nodüllerinde malignite şüphesi düşük ve benign sitolojik bulgular varsa İİAB'de örnekleme hataları nedeniyle yalancı negatiflik (%5) olabileceğinden hastaları ihmal etmemek ve sıkı takip edilmelidir. Benign tiroid nodülleri çok yavaş büyüyebilir, nodül hacmindeki artış güvenilir bir bulgu değildir, nodülde büyüme varsa tekrar İİAB yapılması gerekir. Bu gibi durumlarda nodüller seri USG ile takip edilmelidir. Benign tiroid nodüllerinde tekrarlanan İİAB'lerde yalancı negatiflik oranı düşüktür. Sitolojik bulgular benign olsa bile, klinik olarak malignite şüphesi yüksekse tedavi uygulanmalıdır. Çalışmamızda Gruplar arasında ise yine solid AUS/FLUS lezyonların, solid benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha fazla maligniteye dönüşüğü gözlenmiştir. Gruplar biyopsi tekrar sayısına 1, 2 ve >2. biyopsi olmasına göre karşılaştırıldığında, AUS/FLUS lezyonların anlamlı olarak benign lezyonlardan daha fazla biyopsi sonrası malignite tanısı aldığı saptandı. Önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS) kategorisi, tartışmalı bir ara grup olup, benign-malign ayrımının yapılamadığı durumlarda kullanılır. AUS/FLUS kategorisinin malignite oranı %5-15 olarak bilinmekle beraber çeşitli çalışmalarda %6 ile %48 arasında değişmektedir. Bu kategorinin heterojen yapısı nedeniyle; uygun risk sınıfına göre subklasifikasyonu yapılması daha iyi klinik yönetimin sağlanmasında katkı sağlar. AUS/FLUS lezyonlarda tekrarlayan biyopside malignite tanısı alması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bize bu lezyonların sıkı takip edilmesi gerektiğini göstermiştir.

## **ABSTRACT**

### **RISK FACTORS IN BENIGN THYROID NODULES DETERMINED WITH MALIGNANCY DURING FOLLOW-UP**

**Aim:** The aim of this study was to investigate the factors affecting the malignancy risk of benign thyroid nodules, and to approach them in the follow-up of benign thyroid nodules.

**Materials and Methods :** The files of 128 women and men aged between 18-80 years who were followed up for thyroid nodule were examined by examination and radiological examination applied to the General Surgery Polyclinic of Istanbul Training and Research Hospital between 2012-2018. Gender, age, height, weight, goiter or thyroid disease in the family, thyroid cancer, other organ malignancy, history of radiation to the neck region, history of thyroid surgery, and chronic disease history were recorded. Laboratory values of sT3, sT4, TSH and thyroid autoantibodies anti-TPO anti-tg levels were evaluated. Subclinical hyperthyroidism was accepted. Patients with TSH values > 5.33 mIU / L were accepted as overt hypothyroidism if their sT3 and fT4 levels were low, and subclinical hypothyroidism if their fT3 and fT4 levels were within normal limits. Patients with fT4 and TSH levels within normal reference limits were evaluated as euthyroid. According to this method, if anti-TPO > 9 IU / ml and / or antiTg > 4 IU / ml, it was thought that the patients had antibody positivity.

The following sonographic features were recorded for each nodule on thyroid ultrasound: parenchymal structure, echogenicity, presence of halon, presence of calcification, type of calcification,

The nodule parenchyma was classified as solid, cystic and mixed.

The echogenicity of each nodule was named as isoechoic, hypoechoic and hyperechoic according to thyroid tissue. Calcifications were classified as coarse and fine calcifications. The size of the nodule, the longest diameter of the nodule and the border irregularity were examined.

FNABs were performed by specialist doctors in the Interventional Surgery Unit under the guidance of USG without anesthesia while the patient was in the supine position. Biopsies were performed on nodules smaller than 1 cm, which can be reached more than 1 cm and have suspected ultrasonographic appearance. Biopsy materials were evaluated in Pathology Laboratory of the hospital. Benign, suspicious, malignant, inadequate, cellular and follicular neoplasm categories were used for cytological diagnosis.

The number of FNABs applied to the nodules, the presence of benign, malignant, inadequate, suspicious, cellular, follicular neoplasms according to the FNAB report, and if the patient was operated on according to these results, the pathology report was recorded.

**Result:** 128 thyroid nodules in 128 patients were included in the study. 99 patients (77.3%) were female and 29 patients (22.6%) were male. The mean age of the errors was 51.2 ( $\pm$  11.1) years. 83 of 128 nodules were benign and 45 were AUS / FLUS lesions. Firstly, the patients were divided into two groups according to their initial pathologies as benign (group 1) and AUS / FLUS (group 2). There was no significant difference between the groups in terms of sex, age, height, weight, blood group, Rh antigen characteristics, clinical findings, smoking, chronic disease and thyroid antibody positivity ( $p > 0.05$ ).

TSH levels were significantly lower in the benign group when compared with the multihomed table. When the radiological and pathological characteristics of the

groups were compared, no significant difference was found between groups in terms of the longest dimension of the lesion on USG, micro- and / or macro-calcification, border irregularity, histopathological results and the time until diagnosis of malignancy ( $p > 0.05$ ).

When the lesions were solid, cystic and mixed according to USG appearance, a significant difference was found between the appearances in benign thyroid nodules. There was no significant difference in the rate of conversion of solid, cystic or mixed nodules to malignancy. However, AUS / FLUS lesions were found to be significantly more malignant in the group than solid lesions. Between the groups, solid AUS / FLUS lesions were significantly more malignant than solid benign lesions ( $p = .009$ ).

Groups 1, 2 and  $> 2$  on the number of repeat biopsies. AUS / FLUS lesions were found to be more malignant than benign lesions when compared with biopsy ( $p = .021$ ).

When the number of biopsy groups of AUS / FLUS lesions were evaluated by Post Hoc Tamhane analysis by not accepting normal distribution from one way anova tests in itself, the lesions were statistically significant at 1 and  $> 2$ . According to repeat biopsies, it was found that the diagnosis of malignancy was high in repeat biopsies.

When the groups were compared among themselves, it was found that AUS / FLUS lesions were diagnosed as malignancy after more than two biopsies statistically compared to benign lesions ( $p = .032$ ). It was seen that nodules of Rh positive and antibody negative patients were diagnosed with more  $> 1$  repeat biopsies than solid lesions on usg.

The initial pathology was AUS / FLUS. demographic and radiological risk factors for the diagnosis of malignancy in more biopsies were evaluated. There was no significant difference between the groups.

**Conclusion:** If there is low suspicion of malignancy in thyroid nodules and benign cytological findings, it is important to keep the patient under strict observation because there may be false negativity (5%) due to sampling errors in FNAB. Benign thyroid nodules may grow very slowly. FNAB should be performed. In such cases, nodules should be followed by serial USG. The rate of false negativity is low in repeated FNABs in benign thyroid nodules. Even if the cytological findings are benign, treatment should be performed if the clinical suspicion of malignancy is high. In our study, it was observed that solid AUS / FLUS lesions turned into more malignancy among the groups than solid benign lesions. Groups 1, 2 and > 2 on the number of repeat biopsies. AUS / FLUS lesions were found to be significantly more malignant than benign lesions after biopsy. The ambiguous atypia / ambiguous follicular lesion (AUS / FLUS) category is a controversial intermediate group and is used when benign-malignant distinction cannot be made. The malignancy rate of the AUS / FLUS category is known as 5-15%, but it varies between 6% and 48% in various studies. Due to the heterogeneous structure of this category; subclassification according to the appropriate risk class contributes to better clinical management. In AUS / FLUS lesions, the diagnosis of malignancy was found to be significantly higher in recurrent biopsy. As a result, it showed us that these lesions should be closely monitored.

## KAYNAKLAR

- 1) Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260: 892–9.
- 2) Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 2008; 32: 1948–54
- 3) Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, Ugras SN, Belenli OK, Cakir B. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine* 2009; 36: 464–72.
- 4) Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411–7.
- 5) Henrichsen TL, Reading CC, Charboneau JW, Donovan DJ, Sebo TJ, Hay ID. Cystic change in thyroid carcinoma: prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 361–6
- 6) Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Internal Medicine* 2013;173:1788-95.

7) Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Tanısal Ultrasonografi. Çeviri Editörü: Özbek, SS. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013, 708-41.

8) . Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. Thyroid 2004;14:953-8. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2004.14.953>

9) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020. Review.

10) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002;87:1941-6. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.5.8504>

11) Varverakis E, Neonakis E. Contribution of highresolution ultrasonography in the differential diagnosis of benign from malignant thyroid nodules. HormonesAthens 2002;1:51-6.

12) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652430>

Diagnostic value of ultrasound-detected calcification in thyroid nodules.

Wang Z<sup>1</sup>, Zhang H, Zhang P, He L, Dong W.

13) Malignancy Risk and Related Factors of Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance in Thyroid Fine Needle Aspiration.

Hong SH<sup>1</sup>, Lee H<sup>2</sup>, Cho MS<sup>3</sup>, Lee JE<sup>4</sup>, Sung YA<sup>2</sup>, Hong YS<sup>2</sup>.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154840>

14) Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS).

Ho AS<sup>1</sup>, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH, Ghossein R, Fish SA, Wong RJ, Lin O, Morris LG.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341462>

15) Thyroid nodules classified as atypia or follicular lesions of undetermined significance deserve further research: Analysis of 305 surgically confirmed nodules.

Turkyilmaz S<sup>1</sup>, Ulusahin M<sup>1</sup>, Celebi B<sup>2</sup>, Cekic AB<sup>1</sup>, Mungan S<sup>3</sup>, Kucuktulu U<sup>2</sup>, Tasdelen A<sup>2</sup>, Guner A<sup>1</sup>, Cinel A<sup>1</sup>.

16) Cappelli C1, Braga M, De Martino E, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today* 2006;36:125-130.

17) Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, et al. The outcome of patients with thyroid carcinoma and Graves' disease. *Surg Today* 1993;23:9-12.

18). Augusti T, Codegone A, Pallerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000;41:1006-1009.

19). Lividas D, Psarras A, Koutras D. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976;63:726-728.

20) Greenspan FS. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*. New York, McGraw Hill, 8 th edition, p267-281.



- 21) Gürel FS. Nodüler tiroid hastalıklarının tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi; 2(1): 21-26
- 22) Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, et all. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. The American Journal of Surgery 2003; 186,702–710.
- 23)Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et all. Fine needle aspiration cytology of the thyroid; The Authors Journal compilation, Cytopathology 2006; 17, 245–25.
- 24) Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al, 1994 Autonomously functioning (hot) nodule of the thyroid gland. A clinical and histopathologic study of 17 cases. Am J Clin Pathol 101: 29-35.
- 25) Aslan A, Arıbal ME, Güllüoğlu BM. Tiroid insidentalomalarına rasyonel yaklaşım: ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. Endokrinolojide Diyalog 2007;4:185-196.
- 26)Howlett DC, Speirs A. The thyroid incidentaloma--ignore or investigate? J Ultrasound Med 2007; 26(10):1367-71.
- 27)Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines,practices, and prospects. Eur J Endocrinol 2008;159(5):493-505.
- 28)Cetin N, Tiroid Nodüllerinin Tanısında US-Elastografi'nin Etkinliği, UzmanlıkTezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara,2011:1- 141.
- 29)Screaton NJ, Berman LH, John W, et al. US-guided Core-needle biopsy of the thyroid gland. Radiology 2003;226(3):827-832.
- 30)Rausch P, Nowels K, Jeffrey RB Jr. Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique. J Ultrasound Med 2001;20(1):79-85.
- 31)Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005;237(3):794-800.

- 32)Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, et al. Thyroid palpation versus high- resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998;17(8):487–96.
- 33)Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an endemic goitre area. *Eur J Nucl Med* 2000;27(1):62-9.
- 34)Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *Am J Roentgenol* 2009;193(4):1175–79.
- 35).Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, et al. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):99-110.
- 36)Lou S, Kim E, Dighe M, et al. Thyroid nodule classification using ultrasound elastography via linear discriminant analysis. *Ultrasonics* 2011;51(4):425-31.
- 37).Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118(4):282-9.
- 38).Kabalak T. *Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Güven Bilimsel* 2009;1-350
- 39)Raab SS, Grzybicki DM, Sudilovsky D, et al. Effectiveness of Toyota process redesign in reducing thyroid gland fine-needle aspiration error. *Am J clin Pathol* 2006;126(4):585-92.
- 40)Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005;237(1):202-11.
- 41)Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100(1):29-35.
- 42).Bakhshae M, Davoudi Y, Mehrabi M, et al. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope* 2008;118(12):2182-6.

43) Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006;66(5):249–56.

