

**T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NODÜLER GUATR OLUP TİROİDEKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA OPERASYON
ÖNCESİ ULTRASONOGRAFİ, TİROİD
İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ
SONUÇLARI İLE POSTOPERATİF
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammed Fatih KUZUCU

UZMANLIK TEZİ

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Aysu Timuroğlu**

ERZİNCAN 2017

ONAY

“Nodüler Guatr Olup Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Operasyon Öncesi Ultrasonografi, Tiroid İnce İğne Aspirasyonu Sonuçları İle Postoperatif Histopatolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması” isimli çalışma Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun “15.06.2016” tarih “4” sayılı oturumunun “4/03” sayılı kararı ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulunun “29.01.2016” Tarih “11” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı ile Yrd. Doç. Dr. Aysu Timuroğlu denetiminde Arş. Gör. Dr. Muhammed Fatih KUZUCU tarafından tez olarak çalışılması uygun görölmüştür.

ÖZET

NODÜLER GUATR OLUP TİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA OPERASYON ÖNCESİ ULTRASONOGRAFİ, TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ SONUÇLARI İLE POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tiroid malignitelerinin genellikle yavaş seyirli olmaları ve tanı sonrası hastalarda yaşam sürelerinin uzun olmasından dolayı erken tanı önemlidir. Tiroid nodüllerine genel popülasyonda %4-7 oranında rastlanmaktadır. Bu nodüllerin %5-10'u malign karakter taşımaktadır. Toplumda bu sıklıkta saptanan tiroid nodüllerinin malign-benign ayrımı önem taşımaktadır. Tiroid nodüllerinin klinik ve tanısal yaklaşımında rutin kullanılan tiroid fonksiyon testleri ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte, nodüllerin benign/malign ayrımında bu tetkikler kesin olarak bilgi verememektedir (1).

Günümüzde tiroid lezyonlarına yaklaşımda, ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), malignite/benignite ayrımında ve cerrahi gerekliliğinin tespitinde değerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (2). Bu çalışma ile TİİAB'ın sensitivite ve spesifite düzeyi, ayrıca preoperatif dönemde yapılan, ultrasonografik incelemede görülen nodül özelliklerinin malignite tanısındaki yeri incelenmiştir.

Çalışmamızda yapılan istatistiki değerlendirme sonrasında TİİAB'nin duyarlılığı %48, özgünlüğü %97 olarak bulunmuştur. Ultrasonografik olarak saptanan mikrokalsifikasyon varlığı, düzenli halo yokluğu, lenfadenopati varlığı ile malignite tanısı arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızda TİİAB'ın sensitivitesinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. TİİAB sonuçlarının diğer yöntemlerle birlikte değerlendirilmesinin tanı ve tedavi yönetimi konusunda daha doğru karar verilmesini sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Tiroid Kanseri, Tiroid Nodülü, Tiroid Ultrasonografi

SUMMARY

**COMPARISON OF POSTOPERATIVE
HISTOPATOLOGIC RESULTS AND PREOPERATIVE
ULTRASONOGRAPHY, THYROID FINE NEEDLE
ASPIRATION BIOPSY RESULTS OF PATIENTS WITH
THYROIDECTOMY BECAUSE OF NODULAR GOITRE**

Early diagnosis is of important because thyroid malignancies are slowly progressive and their life expectancy after diagnosis is long. Thyroid nodules are commonly found in 4-7% of the general population. 5-10% of these nodules are malignant. The malignant-benign distinction of thyroid nodules is important in society. Although routine tests such as thyroid function tests and obtain important information, but these tests are not definitive enough for the benign / malign distinction.

Today, thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB), which is used as the first step diagnostic method for approach to thyroid lesions, is accepted as a valuable method for malignant/benign distinction and surgical necessity determination. This study examined the sensitivity and specificity of FNAB and the value of preoperative USG for the detection malignancy of nodules.

After the statistical evaluation of the data, sensitivity of FNAB was 48% and specificity was 97%. There was a significant difference between malignancy and presence of microcalcifications detected by ultrasonography, absence of regular state, presence of lymphadenopathy. In the light of all this information, we concluded that the sensitivity of the FNAB was low and as a result, we can make a more accurate decision about the diagnosis and treatment management when the results of FNAB are evaluated together with other methods.

Keywords: Fine needle aspiration biopsy, Thyroid cancer, Thyroid nodüle, Thyroid ultrasound.

İÇİNDEKİLER

1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri	2
2.2. Tiroid Bezi Bozuklukları.....	4
2.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım.....	15
3.Gereç ve Yöntem.....	21
4.Bulgular.....	23
5.Tartışma.....	29
6.Sonuç.....	36
7.Kaynaklar.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları, ülkemizde ve dünyada sık görülen hastalıklardandır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinde %50 sıklıkla nodül saptanmıştır. Bu durum; palpasyonla saptanamayan ve radyolojik tanı yöntemleriyle saptanabilecek nodüllerin yaygınlığını gözler önüne sermektedir. Tiroid nodüllerine genel popülasyonda %4-7 sıklıkta rastlanmaktadır. Saptanan bu nodüllerin %5-10'u malign karakter taşımaktadır (1).

Nodüllerin değerlendirilmesinde nodül sayısı, nodülün kıvamı ve boyutu, ultrasonografik özellikleri, tiroid hormon profili yardımcı tanı faktörlerindedir. Ancak en değerli tanı yöntemi tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİAB) incelemesidir. TİİAB işlemi uygulanması pratik, komplikasyonu az, maliyeti düşük bir yöntemdir. Ayrıca doğru tanı verme oranı yüksek olmakla birlikte; yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik gibi durumlar da gözlenebilmektedir. Tiroid nodüllerinin hepsinde cerrahi tedavi yöntemi uygulanması; gereksiz cerrahi işlem sonucu oluşan sürekli tiroid hormon replasman tedavisi ihtiyacına, cerrahi müdahaleye bağlı mortalite ve komplikasyon riskinde artışa, gereksiz sağlık harcamalarına neden olacaktır. Bu durum, cerrahi tedavi yapılacak tiroid nodüllerinin seçiminin önemini göstermektedir (2-4).

Biz bu çalışmamızda tiroid nodüllerinin sonografik özellikleriyle biopsi sonuçlarını kıyaslayarak sonografik olarak benign-malign nodül ayırım kriterlerinin belirlenmesi ve ayırımında bu tetkiklerin birbirine üstünlükleri, benign ve malign lezyonların ayırılmasında ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) ne derece etkili bir tanı yöntemi olduğunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezinin Genel Özellikleri

Tiroid kelimesi, Yunanca “threos” (büyük dikdörtgen kalkan) ve “eidos” (benzeyen) kelimelerinden oluşmuştur. Yunan savaşçıların kalkanlarının tiroid bezine benzemesi nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir (5).

Tiroid bezi sert kıvamlı, kahverengi renkte, boyun bölgesinde, yanlardan her iki sternokleidomastoid kas ile üstte krikoid kıkırdak, altta ise suprasternal çentik ile sınırlanmıştır. Tiroid bez hacmi, bölgenin iyot durumuna göre değişmekle birlikte yaklaşık 15-20 gr civarındadır. İki lob ve isthmusdan oluşan bezin, isthmus kalınlığı 2-6 mm her bir lobun kalınlığı ve genişliği 2-2.5cm, uzunluğu ise 4-4.5 cm civarındadır (6).

Olgunlaşmış tiroid bezi etrafında bezi çevreleyen fibröz bir kapsül mevcuttur. Kapsülün bez içi uzantıları, bezi lobüllere ayırmaktadır. Her lobülde bir arter, bir ven ve ortalama 2-40 adet folikül hücresi mevcuttur. Folikül, tiroidin temel yapısını oluşturur. Folikül tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ile sarılı kolloid ve epitel ile çevrelenmiş bazal membrandan oluşmaktadır. Folikül hücresi, tiroisit olarak da adlandırılmaktadır. Aynı zamanda tiroid bezinde nöral crest kökenli parafoliküler hücreler bulunmaktadır. Bazal membranla temas halinde olan parafoliküler hücreler, folikül ve stroma yapısında bulunmakla beraber bu hücrelerin foliküler lümenle ilişkisi bulunmamaktadır. Parafoliküler hücreler kalsitonin salgılanmasından sorumludur (7).

Tiroid bezi, periferal dokuların kullanacağı düzeyde hormon sentezi ile sorumlu bir endokrin bezdir (6). Üretilen tiroid hormonları, insan vücudunda büyüme ve gelişme, kalp hızı ve kontraktilitenin düzenlenmesi, gastrointestinal sistem motilitesinin düzenlenmesi, renal su klirens düzeni, bazal metabolizma hızı, vücut ısı dengesi, ağırlık kontrolünün düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır (8).

Tiroid hormonu dolaşımında hem serbest hem de proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. T3 ve T4 hormonları, plazmada 3 temel plazma proteini ile taşınır. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin veya transtiretin ve

albümin, kanda tiroid hormonlarını taşıyan temel plazma proteinleridir. TBG, tiroid hormonlarının yaklaşık %70'ini bağlar. Tiroid hormonunun serbest formu, vücuttaki asıl etkilerinden sorumludur (6).

2.2. Tiroid Bezi Bozuklukları

2.2.1. Anomaliler

Tiroid bezi anomalileri, ektopi, aplazi, hipoplazi ve tiroglossal kanal kistleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Aplazi etkilenen tarafta bezin kısmi yokluğu olarak adlandırılabilir. Ektopi ise herhangi bir organın normal bulunması gereken yerde değil de, vücudun başka bir yerinde olması durumudur. Ektopik yerleşim lingular tiroid olarak adlandırılır. Ektopik tiroid dokusu en sık dil posterior ve lateralinde bulunur. Tiroglossal kanal trasesi, suprahioyidal bölge, foramen caecum ve epiglottis arasında yerleşmiş olabilir. Tiroglossal kanal kistleri embriyolojik dönemde bezin foramen caecumdan migrasyonu esnasında bu kanalda kalan tiroid bezi hücrelerinin oluşturduğu kistler sonucu meydana gelmektedir. Bu kistler tiroid bezi ile hiyoid kemiği arasında olup boynun en sık görülen kistik kitleleridir. Sıklıkla benignlerdir (10).

2.2.2. Endemik Guatr

Belirli bir yerleşim bölgesinde popülasyonun %5'i ve üzerinde tiroid bezinde hiperplazi (guatr) varsa endemik guatr söz konusudur. Guatrın, foliküler hücrelerin yetersiz tiroid hormon sentezine sekonder olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bu yetersiz hormon üretimi, hormon üretiminde önemli bir bileşen olan iyot eksikliği ile karşımıza çıkmaktadır. İyot eksikliği, guatr oluşturan bir faktör olmakla birlikte bu durumdan tek sorumlu olan değildir. Hem genetik hem çevresel etkenlerin guatr patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. İyot eksikliği sonucu azalan tiroid hormonları, TSH üzerindeki negatif feedback etkisini kaybeder. Bunun sonucunda TSH seviyesi artar ve tiroid bezini uyarmaya, buna bağlı olarak da tiroid bezinde büyümeye neden olur. Oluşan bu hiperplazi, diffüz veya nodüler olabilir. Fonksiyon açısından tiroid bezi ötroid olabildiği gibi hipotirodizm de gözlenebilmektedir. Kitlesel gelişen hiperplazi, tiroid bezi içinde bez parankiminden ayrı şekilde saptandığında nodül olarak adlandırılmaktadır. Tiroid nodülleri; tiroid hormonu

salgılayıp salgılamama özelliğine göre toksik ya da non-toksik ve sayılarına göre soliter nodül ya da multiple nodüller şeklinde sınıflandırılabilir. Tiroid nodülleri %5-15 arası tiroid kanserine dönüşüm riski nedeniyle klinik olarak önemlidir (11).

2.2.3. Hormon Sentez Bozuklukları

2.2.3.1. Tirotoksikoz

Tirotoksikoz, dolaşımdaki serbest T3 ve T4 miktarının artması olarak adlandırılır. Genel olarak sınıflandırma hipertiroidizimli tirotoksikoz ve hipertiroidizimsiz tirotoksikoz olarak ayrılmaktadır. Bu gruplar arası temel fark hipertiroidizimli tirotoksikozda, tiroid bezi salgısı artmışken, hipertiroidizimsiz tirotoksikozda bez kaynaklı hormon artışı olmamaktadır. Hipertiroidizmle birlikte olan tirotoksikozlarda, tiroid radyoiod uptake yüksek iken hipertiroidizm olmayan tirotoksikozlarda düşüktür (12).

Tirotoksikozların sınıflandırması

I. Hipertiroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar (Tiroid radyoiod uptake'i yüksektir)

1. Basedow-Graves hastalığı
2. Toksik multinodüler guatr
3. Toksik adenom
4. TSH salgılayan hipofiz adenomu
5. Tiroid hormon direnci

II. Hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar (Tiroid radyoiod uptake düşüktür)

1. Tirotoksikoz ile ilişkili Hashimoto tiroiditi (Haşhitoksikoz)
2. Tiroiditler
3. İyot ilişkili tirotoksikoz (İyot-Basedow)
4. Fazla ekzojen tiroid hormon alımı (tirotoksikozis factitia)
5. Struma ovarii
6. HCG ile ilişkili tirotoksikoz (13).

2.2.3.1.1. Hipertiroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar

2.2.3.1.1.1. Basedow-Graves Hastalığı

Graves hastalığı, tüm tirotoksikozların %60-90'ını oluşturmaktadır. Kadınlarda, erkeklere nazaran daha sık görülmektedir. Genetik olarak HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 varlığı, graves hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın patofizyolojisinde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Graves hastalığına bağlı oluşan hipertiroidinin sebebi, kemik iliği, tiroid bezi ve lenf bezlerinde sentezlenen tiroid uyarıcı immünglobinlerin (TSI) tiroid bezini uyarması, buna bağlı olarak tiroid foliküllerinden artmış hormon sentezidir. Graves hastalığında toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödem klasik triad olarak tanımlanmış olup hastalar bu özelliklerden bir veya daha fazlasını bulundurabilir. Graves hastalığı denilebilmesi için tüm bulgular hastada aranmaz. Triadın bileşeni olan oftalmopatinin gelişimi hipertiroidizm şiddetinden bağımsız olabilir. Bu hastalık birçok sistemi etkileyebilir. Taşikardi, tremor, terleme, lid lag (gözün üst kapaklarının tam kapanmamasına bağlı gözün sklerasının üst kısmının dışarıdan görünmesi) ve dik bakış semptomların başlıcalarıdır. Laboratuvarında sT3, sT4 düzeyleri yüksek, TSH baskılıdır. Medikal, cerrahi ve radyoaktif iyot uygulanması tedavi seçenekleri arasındadır (14, 15).

2.2.3.1.1.2. Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatrda, nodül boyutları ve histolojik özellikleri farklılık gösterir. Moleküler düzeyde çoğu nodülün poliklonal kaynaklı olduğu görülmüştür. Lokal olarak salınan büyüme faktörleri ve sitokinlere tiroid bezinde hiperplastik yanıt sonucunda nodüllerin oluştuğu düşünülmektedir. Oluşan bu nodüllerin çeşitli mekanizmalarla otonomi kazanması sonucu nodüllerden tiroid hormonu sentezlenmektedir. Bunun sonucunda hastalarda hipertiroidi oluşmaktadır. Tedavide cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi ve antitiroid ilaç kullanımı seçenekler arasındadır (16).

2.2.3.1.1.3. Toksik Adenom

Otonomi kazanmış soliter nodül, plummer hastalığı olarak da adlandırılabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde, TSH seviyeleri yüksektir. Buna bağlı olarak TSH'ın uyardığı tiroid bezinde; uyarının artmasına bağlı olarak nodüler oluşumların daha fazla oluştuğu görülmüştür. Böylece nodüllerin otonomi kazanıp toksik adenoma dönüşme ihtimali artar. Hastalarda hipertiroidi kliniği mevcuttur. Cerrahi ve radyoaktif iyot, tedavi seçeneklerindedir (17).

2.2.3.1.1.4. TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu

Hipertiroidizm yapan nadir sebeplerden olup bütün hipofizer adenomların %1'inden azında meydana gelir. Laboratuvar değerlendirilmesinde sT3 ve sT4 ile birlikte uygunsuz olarak TSH normal ya da artmış bulunabilir. TSH salgılayan hipofizer adenomun tiroid hormon direnç sendromundan ayırt edilmesinde, glikoprotein hormon α subunitinin yüksek oranı kullanılabilir (18).

2.2.3.1.1.5. Tiroid Hormon Direnci

Tirotoksikozların nadir sebeplerindedir. Tiroid hormon direnci, tiroid hormonuna yaygın direnç ve tiroid hormonuna hipofizer direnç şeklinde kategorize edilir. Tiroid hormonuna yaygın dirençte, tiroid hormonu reseptörü olan tüm dokularda T3'e değişik seviyelerde direnç olur. Periferde olan hormon direnci nedeniyle tirotoksikoz kliniği oluşmaz. Hipofizer direnç durumunda ise feedback mekanizmasının işleyememesi dolayısı ile klinik tirotoksikoz tablosu oluşur (19).

2.2.3.1.2. Hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar

2.2.3.1.2.1. Hashitoksikoz

Hashimato tiroiditi, otoimmün bir hastalıktır. % 2-4 olguda hipertiroidizm saptanabilir ve buna hashitoksikoz adı verilir. Bu durum yoğun bir yıkım (destrüktif tiroidit) sonucu oluşmaktadır. Klinik tablo, destrüksiyon ortadan kalkınca ötroidizm ve sonrasında hipotiroidizm olarak seyredebilir. Genelde subklinik, ancak zaman zaman da klinik tirotoksikoz gözlenebilir. Bu aşamada tirotoksikoz kliniği hastaya

hakimdir. Radyoaktif iyot uptake düşüktür. Tedavide çoğu kez β -bloker yeterli olur. Hastanın bulunduğu klinik döneme göre tedavi verilir (13).

2.2.3.1.2.2. Tiroiditler

İlgili konu 2.2.4. tiroidin enflamatuvar hastalıkları başlığı altında anlatılmıştır.

2.2.3.1.2.3. İyot Basedow

İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda daha sık görülen, guatr mevcut beze fazla iyot alımı sonrası gelişen bir tirotoksikoz durumudur. Kullanılan çeşitli ilaçların ve kontrast maddelerin kullanımı sonrası tirotoksikoz tablosu ile giden bu durum görülmektedir (20).

2.2.3.1.2.4. Tirotoksikozis Factitia

Tiroid hormon preparatlarının sekonder kazanç ya da bilinçsiz kronik kullanımı sonrası gelişen tirotoksikoz durumudur. Psikotik hastalığı olanlar, paramedikal personel veya obez hastalarda tirotoksikoz durumlarında akla gelmelidir (21).

2.2.3.1.2.5. Struma Ovarii

Struma ovarii bir overyan tümördür ve sıklıkla tiroid dokusuna başkalaşım gösteren kistik teratom nedeniyledir. Tirotoksikoz struma ovarii'ye eşlik ettiğinde tirotoksikozun aşikar belirtileri ve subklinik tirotoksikoz görülür. Baskılanmış TSH düzeyi ve artmış T4, T3 düzeyi yanında, tiroglobulin artmıştır. I 123 veya I 131 ile yapılan görüntülerde boyunda tutulum görülmediği halde tüm vücut görüntülemeye pelviste tutulum görülür (22).

2.2.3.1.2.6. hCG İle İlişkili Tirotoksikoz

İnsan korionik gonadotropini (hCG) glikoprotein hormon (LH, FSH, TSH) grubu ile yapısal benzerlik gösteren bir hormondur. Gebelik hiperemezis gravidarumu gibi hCG artan durumlarda görülebilen tirotoksikoz durumudur (23).

2.2.3.2. Hipotiroidizm

Tiroid bezinin az çalışmasıdır. Hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde ise Hashimoto tiroiditi ve iyatrojenik nedenler etyolojik neden olarak en sık karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda ciltte kuruluk, epidermiste incelleme, ciltte artmış glikozaminoglikanlara bağlı su tutulumu ve buna bağlı olarak gode bırakmayan ödem görülür. Kabızlık, kilo alma, libidoda azalma, saçlarda dökülme, hafıza ve konsantrasyonda bozulma, ses kısıklığı başlıca görülen semptomlardır. Klinik hipotiroidizmde TSH yüksek, sT4 baskılıdır (24).

2.2.3.2.1. Hashimoto Tiroiditi

Prevelansı yaşla birlikte artan, otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditine yatkınlık; genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile belirlenir. HLA-DR3, 4, 5 varlığı, saptatan genetik risk faktörlerindedir. Diğer otoimmün hastalıkların da birlikte görülme riski artmıştır. Otoimmün hipotirodili hastalarda %20 oranında tiroid sitümülan hormon reseptör (TSH-R) antikoru saptanmıştır. TSH'ın reseptöre bağlanmasını engelleyen TSH-R antikoru pozitif olan hastalarda, TSH etkisizliği sonucunda hipotiroidi ve buduruma sekonder tiroid bez atrofisi görülmektedir. TSH-R ve tiroid stimülan immünglobin (TSI) antikorları bazı hastalarda beraber bulunup baskın olan antikora göre klinik; hipertiroidi ve hipotiroidi arasında değişmektedir. Tiroid bezinde folliküler atrofi, fibrozis, lenfositik infiltrasyon mevcut olup bezde destruksiyon oluşur. Hipotiroidi semptomları görülür (24).

2.2.4. Tiroidin Enflamatuvar Hastalıkları

2.2.4.1. Tiroiditler

Tiroid bezinin enflamasyonu sonucu oluşur. Klinik kullanım kolaylığına göre aşağıdaki gibi sınıflanır (25).

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

- Ağrılı tiroidit

Subakut granulomatoz tiroidit

İnfeksiyöz tiroidit

Radyasyon tiroiditi

Travmaya bağlı tiroidit

- Ağrısız tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit (sessiz tiroidit)

Postpartum tiroidit

İlaca bağlı tiroidit

Fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi)

2.2.4.1.1. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

Bu hastalık ile ilgili bilgi 2.2.3.2.1 bölümünde Hashimoto Tiroiditi başlığı altında bahsedilmiştir.

2.2.4.1.2. Ağrılı Tiroidit

2.2.4.1.2.1. Subakut (Granülamatöz) Tiroidit (de Quervain)

Subakut tiroidit, genellikle geçirilmiş bir viral enfeksiyon sonrası görülen tiroid bezinin ağrılı enflamasyonudur. Konstitüsyonel semptomlar eşlik edebilir. Tiroid bezinin inflamasyonu sonucu bezden tiroid hormonu sızar. Depolanan tiroid hormonu salınması sonucu, 2-8 hafta klinik hipertiroidi gözlenebilir. Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde araştırılmalıdır. Düşük radyoaktif iyot tutulumu, lökositöz eşliğinde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (100 mm/s), C reaktif protein ve tiroglobulin yüksekliği karakteristik bulgularıdır. En belirgin özelliği eritrosit sedimentasyon hızının artırmasıdır. Bu süreçte semptomatik ve anti-inflamatuar tedavi ile klinik kontrol altında tutulmaya çalışılır. İnflamasyon sonrası bez destruksiyonuna bağlı olarak 1 aylık bir hipotiroidi dönemi olabilir. Sonrasında bez fonksiyonları normale döner (25, 26).

2.2.4.1.2.2. Akut Süpüratif (enfeksiyöz) Tiroidit

Tiroid bezinin bakteriyel enfeksiyonu sonucu gelişir. Muayenede hassas, sıcak, deri altında fluktuasyon gösteren bir tiroid beziyle karakterize enfeksiyöz durum söz konusudur. Tiroid fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olmaz. Tedavide geniş spektrumlu antibiyotik başlanır (25, 26).

2.2.4.1.2.3. Radyasyon/Travmaya Bağlı Tiroidit

Tiroid dokusunun hasarlanması sonucu oluşan tiroid dokusunun enflamasyonu ile seyreder. Bu hasarlanma fiziksel travma ya da radyoaktif ışınlarla maruziyet sonrasında oluşabilir (6).

2.2.4.1.3. Ağrısız Tiroidit

2.2.4.1.3.1. Ağrısız Sporadik Tiroidit (Sessiz Sporadik Tiroidit, Subakut Lenfositik Tiroidit)

Sessiz tiroidit, ağrısız tiroid destrüksiyonu sonucu oluşan tirotoksikoz ve hipotiroidi dönemleri ile seyreden, patolojik materyallerde lenfositik inflamasyon görülen tiroid hastalığıdır. Postpartum tiroidit ile klinik ve patolojik olarak belirgin benzer özellikler gösterir. Tedavide semptomatik tedavi ve aylık kontrol önerilir (27).

2.2.4.1.3.2. Postpartum Tiroidit

Gebelikten önce tiroid hastalığı bilinmeyen kadınlarda postpartum 1 yıl içinde tiroid inflamasyonu meydana gelmesidir. Anti-TPO %80 vakada pozitifdir. Sedimentasyon normaldir. Radyoaktif iyot uptake azalmıştır (25).

2.2.4.1.3.3. İlaça Bağlı Tiroidit

İnterferon alfa, interlökin 2, amiodaron alan hastalarda ağrısız tiroidit geliştiği görülmüştür (24).

2.2.4.1.3.4. Riedel Tiroiditi

Tiroid dokusunun fibrozisi ile karakterize, 5-6. dekatlardan sonra kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Tiroid dokusu muayenede serttir. Hasta, ötiroid ya da hipotiroid olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı normal olup lökositoz olmayabilir. MR da gadolinyum tutulumunun az olması ile graves hastalığı ve subakut tiroiditten ayrılır. Tedavide 1mg/kg/gün steroid, steroid yanıtı olmayan olgularda tamoksifen başlanabilir (28).

2.2.5. Tiroid Tümörleri

Tiroid bezinde agresif seyreden anaplastik karsinomdan iyi huylu adenomlara kadar değişen tümör gelişimleri gözlenmiştir. Tiroid bezinde radyolojik olarak çevre dokudan ayrılabilen tüm lezyonlar, tiroid nodülü olarak adlandırılır. Nodül genel bir adlandırmadır. Modern ultrasonografide tüm yetişkinlerin %50'sinde tiroid nodülleri saptanmaktadır. Bunların yaklaşık %5-10'u maligndir. Tiroid dokusundaki nodül yapısından gelişen metastatik kanserler, tiroid nodüllerinin önemini arttırmaktadır. Klinik önem taşıyan soliter nodüllerden neyse ki sadece %1 oranında malignite geliştiği görülmektedir. Çeşitli tanı yöntemleriyle malign nodül tespiti klinik olarak önemlidir (17, 26, 28, 29) .

2.2.5.1. Adenom

Folikül epiteli kaynaklı iyi huylu, tek tümörlerdir. Genellikle hormon üretmezler. Belirgin sınırlı, düzenli bir kapsülü mevcut olup bu özellikleri ve folikül gelişim şekli ile nodüllerden ayrılırlar. Adenomlar histopatolojik olarak foliküler, papiller olarak kendi içinde ayrılır. Kapsül ve damar invazyonu saptanması foliküler adenomları karsinomdan ayıran kriterdir (24).

2.2.5.2. Karsinom

Tiroid kanserleri endokrin sistem içinde en sık rastlanan malignitelerdir. Kanser nedeniyle olan ölümlerin %1'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda daha sıktır. İnsidansı 50 yaşına kadar her yıl artar. Tiroid neoplazileri sıklıkla tiroid foliküler hücreleri ya da parafoliküler hücrelerden kaynaklanmakta olup aynı zamanda diğer organ tümörlerinin metastazı sonucu da oluşabilir. Tiroid karsinomlarının alt tipleri papiller, foliküler, medüller, anaplastik olarak dört ana başlık altında incelenmektedir. Papiller ve foliküler tiroid kanseri iyi diferansiye tiroid kanserleri olarak isimlendirilmektedir (29).

Tiroid kanser patogeneğinde, çevresel etkenlerden iyonize radyasyona maruz kalmanın en önemli değişken olduğu anlaşılmıştır. Özellikle nükleer patlamalar sonrası papiller tiroid kanser sıklığında artış görülmüştür (24).

Karsinogenez patofizyolojisinde önemli yer tutan genetik faktörler, tiroid kanserleri patofizyolojisinde kendisine yer bulmaktadır. Histolojik türe özgü genler patogeneizde etkindir (29).

2.2.5.2.1. Papiller Tiroid Kanseri

Tiroid kanserleri arasında en sık görülen türdür. Papiller karsinom ultrasonografide internal kalsifikasyonlar içeren solid nodül olarak karşımıza çıkabilir (30). İyonize radyasyon ile ilişkilidir. Başlıca 2 genetik değişim patogeneizde sorumludur. Bunlardan birincisi olan tirozin kinaz reseptör geni RET proto-onkogen mutasyonu, papiller karsinomlu hastaların %20'sinde görülür. RET mutasyonu mitojen aktivite protein (MAP) kinazı aktifleştirir. Mutasyon sonucu etkinleşen RET, nöroendokrin hücre gelişiminde görevli bir tirozin kinaz reseptörüdür. İkinci olarak BRAF onkogeninde oluşan nokta mutasyon MAP kinaz yolağını etkinleştirir (24).

Papiller karsinomun, foliküler, onkositik, berrak hücreli, diffüz sklerozan tipleri iyi prognostik özelliklere sahip olup; yüksek silindrik hücreli (tall-cell), insuler, solid, prizmatik (kolumnar) hücreli tipleri ise kötü prognoz göstergesi alt gruplarını oluşturur (24, 28).

Papiller tiroid kanseri yavaş büyür. Multifokal olup lenfojen yayılır. Kemik, akciğer ve lenf noduna metastaz yapabilir. On yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. Tanı sitopatoloji ile konur. Psammom cisimcikleri, nükleoluslarla oluşturulan orphian Annie görünümü tanıya yardımcıdır (24, 28, 29).

2.2.5.2.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid kanseri, tiroid maligniteleri arasında ikinci en sık tiroid kanseridir. İyot eksikliği olan bölgelerde görülme sıklığı artmıştır. Papiller tiroid kanserine göre hastalar daha ileri yaşlarda tanı alır. Foliküler tiroid kanserlerinin genetik altyapısına bakıldığında olguların %50'sinde RAS onkogen ailesinde mutasyon olduğu görülmüştür. Aynı zamanda tiroid bezinin gelişiminde yeri olan PAX8 ve farklılaşmada etkili peroksizom çoğaltıcı-aktive olmuş reseptör gama 1 arasında oluşan translokasyonun, tiroid foliküler kanseri gelişiminde etkili bir neden olduğu düşünülmektedir. Mikroskopide normal tiroid dokusuna benzeyen, tek tip

folikül oluşturan hücre yapısı mevcuttur. Foliküler kanserin, minimal invazif ve kötü prognozlu yaygın invazif alt grupları vardır. Foliküler tiroid kanserinin; kapsül, damar ve çevre doku invazyonu olup olmaması ile foliküler adenomdan ayrımı yapılmaktadır. Bu sebeple, diğer tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımında kullanılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulması zordur. Yayılım hematojen olup kemik, akciğer ve santral sinir sistemi metastazı yapabilir. Foliküler tiroid kanserinin mortalite hızı, hastalığın papiller tiroid kanserine göre daha geç semptom vermesi nedeniyle daha yüksektir (24, 29).

2.2.5.2.3. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri, parafoliküler hücrelerden köken alan nöroendokrin bir kanserdir. Bu hücreler kalsitonin, karsinoembriyonik antijen, histaminaz, prostaglandin, serotonin salgılar. Özellikle kalsitonin seviyesinin ölçümü tanı ve tedavi sonrası takipte önemlidir. %80'i sporadik, %20'si aileseldir. Ailesel formlar multiple endokrin neoplazi 2A ve 2B'nin komponenti şeklinde karşımıza çıkabilir. Reseptör aktivasyonuna neden olan RET mutasyonları görülmektedir. Familial medüller tiroid kanserleri daha erken yaşta ortaya çıkar. Mikroskopik olarak hücreleri birbirinden ayıran amiloid birikimi ile karakterizedir. Medüller tiroid kanseri iyi differansiye kanserlere göre daha malign seyirlidir (29, 30).

2.2.5.2.4. Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanserinin büyümesi çevre dokulara kısa zamanda invazyon yapacak kadar hızlıdır. Neyse ki seyrek rastlanan bir tiroid kanseridir. Tiroid karsinomları içinde görülme sıklığı % 1-3'dür. Endemik olarak iyot eksikliği olan bölgelerde sık rastlanır. Özellikle kadınlarda ve 7. dekada ani büyüyen bir kitle kliniği ile semptom verebilir. Büyüyen bu kitlenin, trakea ve çevre dokulara basısına bağlı geniş bir semptomatoloji söz konusudur. Tümör süpresör gen olan p53'te nokta mutasyonu varlığı karsinogenez aşamasındaki önemli basamaklardandır. Kısa zamanda hematojen ve lenfojen yolla metastaz yapar. Tanının ileri evrede konulmasına binaen hastalar çoğunlukla inoperabl dönemdedir. 10 yıllık sürvi yaklaşık %5'dir. En çok akciğere metastaz yapar. Klinik tablo diğer tiroid hastalıklarıyla benzerdir. Diğer tiroid karsinomlarından farklı olarak beyin metastazları siktir (31).

2.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Daha önce de bahsedildiği üzere; tiroid bezinde radyolojik olarak çevre dokudan ayrılabilen tüm lezyonlar tiroid nodülü olarak adlandırılır. Tiroid nodülleri, palpasyonla % 3-7 sıklığında saptanırken tanı yöntemlerinden ultrasonografi ile sıklık % 20 ile 76 düzeylerine kadar çıkmaktadır. Tiroid nodülleri toplumda klinik ve radyolojik olarak sık saptanmakta olup tiroid nodül sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. İyot eksikliği olan bölgelerde nodül sıklığının artması nedeniyle tiroid kanseri sıklığı da orantısız olarak bu bölgelerde artmıştır. Tiroid nodülleri sayılarına göre tek veya çok, natürüne göre solid, kistik veya karışık, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Saptanan bu tiroid nodülleri çoğunlukla benign olmakla birlikte, düşük oranda malign (%5) olma ihtimallerinden dolayı klinik olarak önem kazanmaktadır. Ayrıca yapılacak gereksiz bir cerrahi, hastayı yaşamı boyunca ilaç kullanmak zorunda bırakacak, sağlık harcamalarında artışa neden olup yapılan cerrahi operasyonlarda komplikasyon riskinin artmasına sebep olacaktır (28).

Nodülü olan hastalarda nodülün aşağıdaki 3 özelliği, tedavi yaklaşımlarında belirleyici rol oynayacaktır.

1. Nodül/nodüller malign mi?
2. Nodül/nodüller tiroid disfonksiyonuna veya hormon fazla salınımına neden oluyor mu?
3. Bası semptomları var mı? (32)

2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Nodüllü hastada da diğer hastalarda olduğu gibi anamnez ve sistem sorgulaması malign/benign ayrımı yapılmasında önemli ipuçları vermektedir. Malign/ benign ayrımında hastanın çok genç ve ileri yaşta oluşu, nodülün 4cm ve üstü olması, radyoterapi öyküsü, tiroid kanseri aile anamnezi olması önemli ipuçlarıdır. Bu ipuçları nodülün malign olma ihtimalini artıran durumlardır. Ayrıca seste kabalaşma, ilerleyici yutma güçlüğü ve nefes darlığı, ailede multipl endokrin neoplazi (MEN) II öyküsü malign hastalığın habercisi olabilir. Aynı zamanda yapılan muayenede nodülün sert, fikse, soliter olması, yüzeyinin düzensiz olması ve bölgesel lenfadenopatilerin varlığı malignite lehine yorumlanırken; nodülün palpasyonunda fluktuasyon hissedilmesi, ağrı ve hassasiyet varlığı daha çok benign hastalık

lehinedir. İyi bir anamnez ile %60-80 duyarlılıkla malign/benign nodül ayırımı yapılabilir (33).

2.3.2. Laboratuvar

Tiroid nodülü olan çoğu hasta laboratuvar olarak ötiroiddir. Nodüllü hastalarda TSH ölçümü önerilmektedir. TSH düzeyleri baskılı olan hastalarda yapılan tiroid sintigrafisi sonucu aktif (sıcak) nodül olması malignite olasılığını düşürür. Genel görüş bu nodüllerin araştırılmasına bile gerek olmadığı yönündedir (34). Malignitenin görülme ihtimali tüm nodüllerde %5 iken, sıcak nodüllerde bu oran %1'in altına inmektedir. Soğuk nodüllerin malignite ihtimalinin ise %15 olduğu düşünülmektedir (28). Tiroid nodülünün takibinde en az 1 kez medüller tiroid kanserleri ve MEN 2 açısından kalsitonin serum düzeyinin ölçümü önemlidir. Kalsitonin değerinin 100 pg/dl üzeri olması medüller tiroid kanseri açısından tanı koydurucudur (28).

2.3.2. Ultrasonografi

Tiroid ultrasonografisi nodüllerin tanısında ve ayırımında kullanılan ilk basamak tetkilerdendir. Ultrasonografi palpasyon ile saptanamayan nodüllerin tespitini sağlamıştır. Ultrasonografi ile nodül sayısı, boyutları, ekojenitesi (izoekoik, hipoekoik, hiperekoik) tiroid volümü, nodülün yapısı (kistik, solid, miks), lenfadenopati varlığı net olarak değerlendirilirken; tiroid nodülünün malign/benign ayırımı tam olarak yapılamamaktadır. Multinodüler guatr varlığında en büyük (dominant) nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri incelenmelidir (32). Tiroid nodülünün ultrasonografide ki bazı özellikleri malignite açısından uyarıcı olabilir (35).

2.3.2.1. Ultrasonografide Tiroid Nodüllerinin Özellikleri

1) Ekojenite: Nodüller ultrasonografide ekojenitelerine göre hipoekoik, hiperekoik, izoekoik olarak sınıflandırılmıştır. Hiperekoik lezyon, ekoları yansıtan, beyaz parlak tonları içerirken hipoekoik lezyon ekoları az yansıtan siyah koyu tonlar içerir. Malign hastalar değerlendirildiğinde hipoekoik nodüllerin hiperekoik ve izoekoik nodüllere göre malignite barındırma ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür (36).

2) Periferik Halo: Nodül etrafındaki kapsül, baskılanmış atrofik tiroid dokusu, lokal ödem nedeniyle oluşabilecek tiroid dokusu ile arasında kalan hipoekoik alan nodül

halosu olarak adlandırılır. Halonun düzensizliği ya da halonun olmaması malignite lehine değerlendirilir (37).

3) Kalsifikasyonlar: Tiroid nodüllerindeki kalsifikasyonlar amorfik, globuler, nodüler veya lineer şekillerde olabilir. Papiller tiroid kanseri ve az da olsa medüller tiroid kanserinde görülen psammoma kalsifikasyonları patognomonik bir bulgudur. Özellikle nodüllerde intrinsik mikrokalsifikasyon görülmesi malignite ihtimalini artırır (38).

4) Servikal Lenf Nodu Metastazları: Servikal lenfadenopati bulunması malignite lehine olup;

- ✓ Ovoid şeklin yuvarlaklaşması
- ✓ Ön-arka çapın transvers çapa oranı >0.5 olması
- ✓ Ekojenik hilus yokluğu
- ✓ Biçim bozukluğu
- ✓ Mikrokalsifikasyon içermesi
- ✓ Aralarında yumuşak doku olmadan lenf bezi grubunun konglomere olması malign LAP lehine işaretlerdir (28, 36).

5) Vasküler Akım ve Hızı: Malign nodüllerde renkli doppler ultrasonografi ile intranoduler kan akımı daha sık saptanır. Nodülün periferinde olan kanlanma benign lezyonu; nodülün merkezinde olan kanlanma maligniteyi düşündürmektedir (36).

2.3.3. Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Yakalama

Tiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde nükleer tarama testleri olarak teknesyum 99m (Tc99m) ve iyot 123 (I 123) kullanılmaktadır. Her ikisi de benzer bilgiler verir. I 123, Tc99m'e göre daha fizyolojik fakat tarama süresi daha uzundur; Tc99m organifiye olmadan uzaklaştırılır, 30 dakikada sonuçlanır. Yapılan tarama sonucu bezler sıcak (tutulmuş fazla), soğuk (tutulmuş az) ve ılık olarak belirlenir. Soğuk nodüllerin %14-22'si malign iken, sıcak nodüllerin %1'inden azı maligndir. Tiroid sintigrafisinin rutin uygulamada yeri yoktur. Tirotoksikozlu hastada otonom nodül saptanmasında kullanılır (39).

2.3.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi büyük nodüllerin özellikle trakeaya basısı olup olmadığını saptamak amacıyla istenebilecek bir tetkiktir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ilk değerlendirmede kullanılmaz. Tiroidin komşu dokularla

ilişkisi ve retrosternal guatrın genişliğini değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleridir (32).

2.3.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Tiroid nodüllerinin benign/malign ayırımında kullanılan tanı yöntemleri arasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) altın standart testtir. Cerrahiye gerek duyulan hastaların sayısında azalma olmasına rağmen kanser vaka sayılarında artış, tanı yöntemi olarak İİAB'nin kullanılmaya başlanması ile olmuştur (39).

Tiroid kanserlerinin tespitinde TİİAB ortalama duyarlılığı % 83 (% 65-98), özgüllüğü % 92 (% 72-100), tanısal doğruluk oranı % 95 olarak saptanmıştır (40).

TİİAB poliklinik şartlarında basit, ucuz, hasta tarafından kolay tolere edilebilen, tekrarı kolay, komplikasyonları çok az olan bir tanı yöntemidir. İİAB konusunda yetkin eğitim almış deneyimli hekimler tarafından yapıp deneyimli sitopatologlar tarafından değerlendirilmelidir.

TİİAB'nin yeterli denilebilmesi için, yeterli aspirasyon ile 10-20 iyi korunmuş, folliküler epitel hücreleri içeren, en az 6 hücre topluluğu görülmelidir (41).

Tiroid bezindeki nodüllerden 1cm üzerinde olanlara TİİAB yapılmalıdır. Bir cm altındaki nodüllerin malignite ihtimali ve biyopsi şansı düşüktür. Aynı zamanda ultrasonografi ile saptanan bazı nodül özelliklerine göre bu durum değişim göstermektedir.

- Solid: Hipoekoik >1 cm veya >5 mm risk grubunda hasta veya şüpheli USG bulguları
- İzo-hiperekoik: 1-1,5 cm
- Karışık veya süngerimsi: >1,5-2 cm
- Saf kistik: Biyopsi gereksiz, büyükse boşaltılmalıdır.
- Multinodüler: En büyük nodül ve USG olarak şüpheli diğer nodüller (28).

Alınan bu tiroid biyopsileri, Bethesda tiroid sitopatoloji sınıflama sistemi ile 6 grupta incelenmektedir (42).

2.3.5.1. Bethesda Tiroid Sitopatoloji Sınıflama Sistemi

- Tanısal olmayan
- Benign
- Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS);

- Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi, Hürthle hücre neoplazi açısından şüpheli
- Malignite şüphesi
- Malign

2.3.5.1.1. Tanısal olmayan

Her tiroid ince iğne biyopsisi yeterlilik açısından değerlendirilmelidir. Alınan örneklerde değerlendirme için en az 6 foliküler hücre grubu ve bu grupların en az 10 hücreden oluşması gerekmektedir. Hücre sayısının yeterli olmaması, kalın yayma, kan içeriğinin fazla olması gibi nedenlerle yeterli değerlendirme yapılamamaktadır. Tanısal olmayan sitoloji raporlu bir tiroid nodülü, işlem yapılmamış olarak kabul edilmelidir (43). Tanısal olmayan non-diagnostik biyopsi sonuçlarında ince iğne biyopsi veya ultrasonografi eşliğinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Böylece daha fazla bölgeden yeterli ve uygun materyal elde edilip testin yalancı negatif sonuç verme ihtimali azaltılmış olunur. Sitoloji non-diagnostik olmasına rağmen klinik malignite şüphesi yüksekse cerrahi önerilmektedir (44).

2.3.5.1.2. Benign

Yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin %60 ile %70'inde benign sitoloji saptanır. Benign sitoloji saptanan nodülün yanlış negatiflik oranı (% 3) düşüktür. Fakat hastalar 6-18 ay aralıkla palpasyon ile ya da ultrasonografik olarak malignite açısından tekrar değerlendirilmelidir. Eğer nodülde anlamlı büyüme veya şüpheli sonografik değişiklikler görülürse ince iğne aspirasyon biyopsisi tekrarlanmalıdır (44).

2.3.5.1.3. Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon (Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS))

Tanımlanan bu sitolojik grup, benign ya da foliküler neoplazi olarak sınıflandırılmayan olgulardan oluşur. Sitopatolojik veriler (selülarite ve yapısal atipi), ne benign olarak yorumlamak için ne de “folliküler neoplazi”, “malignite şüphesi” yorumu için de uygun değildir. Bu grup tanımlanan lezyonlardaki malignite riskinin % 5-10 olduğu saptanmış olup hastalara ince iğne aspirasyon biyopsi tekrarı ve klinik-radyolojik korelasyon doğrultusunda tedavi seçimi gerekebilir (45).

2.3.5.1.4. Folliküler Neoplazi/ Foliküler Neoplazi Şüphesi

Malignite riski düşük veya intermediate grup olarak adlandırılıp non-papiller folliküler paternli lezyonlar/neoplaziler, hürthle hücreli lezyonlar/neoplazileri içerir. Yapılan çalışmaların çoğunda, bu tür tanı alan lezyonların postop sitopatolojilerinde, malignite bulma olasılığının % 20'den fazla olduğu ve özellikle bu oranın Hürthle hücreli lezyonlarda ve nodül çapı 3,5 cm veya daha büyük olanlarda daha da yükseldiği saptanmıştır (45).

2.3.5.1.5. Malignite Şüphesi

Birçok tiroid kanseri, özellikle de papiller tiroid karsinom (PTC), kesin olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi ile teşhis edilebilir. Fakat bazı papiller tiroid karsinomların nükleer değişiklikleri yaygın olmayabilir. Bu özellikle folliküler varyant için geçerlidir. Papiller tiroid karsinomların benign bir folliküler nodülden ayırt edilmesinin güç olabileceği varyantı ya da papiller tiroid karsinomların sadece 1 veya 2 karakteristik özelliği varsa veya örnek seyrek olarak hücresele ise, malign bir teşhis kesin olarak yapılamaz. Papiller karsinoma için kuşku olarak adlandırılan nodüller lobektomi veya tiroidektomi ile rezekt edilirler. Çoğu (% 60-% 75) papiller karsinom olarak raporlanmaktadır. Aynı genel ilke, medüller karsinom ve lenfoma gibi diğer tiroid maligniteleri için de geçerlidir, ancak bunlarla PTC'den daha az sıklıkla karşılaşılmaktadır (44).

2.3.5.1.6. Malign

Malignite tanısı, nodülün sitolojik özellikleri malignite için kesin olduğunda kullanılır. Takip eden açıklayıcı yorumlar, maligniteyi alt grupta sınıflandırmak ve varsa özel çalışmaların sonuçlarını özetlemek için kullanılır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yaklaşık % 3-7'si habis olarak belirleyici özelliğe sahip olup çoğu papiller karsinomdur. Malign nodüller genellikle bazı istisnalarla (örneğin metastatik tümörler, non-Hodgkin lenfomalar ve farklılaşmamış karsinomlar) tiroidektomi ile çıkarılırlar. Malign ince iğne biyopsilerinin yorumlamasının pozitif prediktif değeri % 97 ila % 99 olarak saptanmıştır (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2017 tarihleri arasında, tiroid nodülü olup herhangi bir nedenle ince iğne aspirasyon biyopsi yapılmış ve sonrasında tiroidektomi olmuş hastalar retrospektif olarak patoloji arşivinden taranmış ve çalışma havuzuna alınmıştır. Çalışma dahilinde hastaların dosyalarından demografik bilgileri, preoperatif yapılan tiroid ultrasonografileri, yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin sitopatolojik sonuçları değerlendirilmiştir. Tiroid kanseri dışında tiroidektomi yapılan diğer baş boyun maligniteleri çalışma dışı bırakılmıştır. Yapılan araştırma sonucu patoloji arşivi taranmış tiroidektomi olan 734 hastadan 138 hastaya ait yeterli veriler elde edilmiş olup çalışma başlatılmıştır. Hastaların ameliyat öncesi bakılan tiroid USG'lerindeki tiroid nodülleri; boyut, yapı ve sayı açısından değerlendirilmiştir. Tiroid nodüllerinin boyutu, en büyük nodülün büyüklüğüne göre <15mm, 15-40mm ve >40 mm olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Nodülün iç yapısı solid, kistik veya miks olarak üç gruba ayrılmıştır. Nodül sayısı ise tek ve multi nodüler olmak üzere iki grupta ele alınmıştır. Yapılan ultrasonografilerde malignite açısından uyarıcı olarak nitelendirilen mikrokalsifikasyon varlığı, halo mevcudiyeti, nodül ekojenitesi, lenfadenopati varlığı, nodül yapısı, sayısı, büyüklüğü gibi parametreler incelenmiş ve bu parametreler üzerinden sitopatolojik sonuçlara göre anlamlılık araştırılmıştır. İnce iğne aspirasyon biyopsi sitoloji materyali dört ana kategoride sınıflandırılmıştır:

1-Benign: Yüksek oranda kolloid içeren, nodüler hiperplazi, regresif değişiklikler, kolloidal guatr ve tiroiditler, büyük folliküler hücreler, nükleol belirginliği, pleomorfizm

2- Şüpheli: Hurtle hücre dominansı, foliküler neoplazi, papiller lezyon, foliküler lezyon ve foliküler adenom, atipik hücreler, intranükleer psödoinklüzyon, yarıklanma (groove hücre formasyonu), nükleusların üst üste binmesi gibi özelliklerin olması

3- Malign: Papiller, medüller ya da anaplastik karsinom bulguları, diğer malign bulgular

4- Yetersiz materyal: Patolog tarafından yetersiz materyal olarak kabul edilen tüm durumlar.

Ameliyat patolojileri benign ve malign olarak 2 kategoride değerlendirildi.

1-Benign: Adenomatöz hiperplazi, tiroiditler, adenomlar (foliküler adenom, hurtle hücreli tip,miks tip),

2-Malign: Papiller karsinom ve varyantları, foliküler karsinom, medüller karsinom, hurtle hücreli karsinom, lenfoma, miks tip ve metastatik kanser olguları

Hastalar ince iğne aspirasyon biyopsi sitoloji ve patoloji sonuçları benign ve malign olarak ayrılıp karşılaştırılmıştır. Yetersiz tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu olup tekrar edilmeyen preparatlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Patoloji sonuçlarına göre operasyon öncesi yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin teşhis üzerindeki duyarlılığı, özgüllüğü, yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik ile negatif prediktif değerleri ve pozitif prediktif değerleri incelenmiştir.

3.1. Biyokimyasal Ölçümler

Hastaların retrospektif olarak TSH, sT4, sT3 değerleri taranmıştır. Bahsi geçen parametrlerden TSH (Kemilüminesans çalışması, UniCel DXi 800 immünassay sistemi, Beckman Coulter, Fullerton CA, ABD); serbest T3, serbest T4 ölçümleri (Kemilüminesans yöntemiyle, Siemens ADVIA Centaur XP immünassay, Almanya) kitleri kullanılarak hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.2. İstatiksel Ölçümler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (NCSS 2007) programı kullanılmıştır. Sensitivite ve spesivite değerlerinin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanılmıştır.

Sensitivite = $\frac{GP}{GP + YN}$ (Gerçek pozitif)/GP + YN (Yalancı negatif)

Spesivite = $\frac{GN}{GN + YP}$ (Gerçek negatif)/GN + YP (Yalancı pozitif)

Ki-kare testi: USG'deki nodülün büyüklüğü, yapısı ve nodül sayısı ultrasonografi malignite kriterleri ile ameliyat patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

Pearson Ki-Kare değeri $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (46).

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki katılımcıların 98'i erkek 40'ı kadın olarak saptanmıştır. Cinsiyetlere göre kadın/erkek dağılımı ile patoloji sonuçlarının malign ve benign olma durumuna göre yapılan istatistik sonucunda p: 0.510 bulunmuş olup cinsiyet/histopatoloji karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (tablo 1).

Tablo 1: Cinsiyet malignite tablosu

Cinsiyet	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign (%)	
Kadın	30 (21.7)	68 (49.3)	98 (71.0)
Erkek	10 (7.3)	30 (21.7)	40 (29.0)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

USG'de nodülün sayısına göre hastaların %72.5'inde multiple, %27.5'inde soliter nodül saptanmıştır. USG'de nodül sayısı ile ameliyat patolojileri arasında yapılan ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (p=0.21) (tablo 2).

Tablo 2: Nodül sayısı kanser ilişkisi

Nodül Sayısı	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign (%)	
Multiple	26 (18.9)	74 (53.6)	100 (72.5)
Soliter	14 (10.1)	24 (17.4)	38 (27.5)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

USG'de nodülün boyutuna göre hastaların %18.1'inde 15mm veya küçük, %63'ünde 15mm-40mm arası ve %18.9'inde 40mm veya büyük nodül saptanmıştır. USG'de nodülün boyutu ile ameliyat patolojileri arasında yapılan ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (p=0.127) (tablo 3).

Tablo 3: Nodül boyutu kanser ilişkisi

Nodül Boyutu	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign(%)	
15mm veya küçük	10 (7.2)	15 (10.9)	25 (18.1)
15mm 40mm arası	20 (14.6)	67 (48.5)	87 (63.1)
40mm veya büyük	10 (7.2)	16 (11.6)	26 (18.8)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

USG’de nodülün yapısına göre hastaların %46.4’ünde solid, %23.2’sinde kistik ve %30.4’ünde heterojen yapıda nodül saptandı. USG’de nodülün yapısı ile ameliyat patolojileri arasında yapılan ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (p=0.94) (tablo 4).

Tablo 4: Nodül yapısı malignite ilişkisi

Nodül Yapısı	Histopatoloji		Toplam(%)
	Malign (%)	Benign(%)	
Miks	9 (6.5)	33 (23.9)	42 (30.4)
Solid	17 (12.3)	47 (34.1)	64 (46.4)
Kistik	14 (10.2)	18 (13.0)	32 (23.2)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

USG’de nodül etrafında düzgün sınırlı halo hastaların %49.3’ünde mevcut iken, nodülü olan katılımcıların %50.7’sinde nodülde halo yoktur. USG’de düzenli halo mevcudiyeti ve yokluğu ile malignite arasında yapılan ki-kare testinde anlamlı farklılık saptanmıştır (p< 0,001) (tablo 5).

Tablo 5: Halo mevcudiyeti malignite ilişkisi

Halo Mevcudiyeti	Histopatoloji		Toplam %
	Malign %	Benign %	
Var	8 (5.8)	60 (43.5)	68 (49.3)
Yok	32 (23.2)	38 (27.5)	70 (50.7)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

USG'de nodülde mikrokalsifikasyon mevcudiyeti değerlendirildiğinde; nodüllerin %26.8'inde mikrokalsifikasyon mevcut iken, %73.2'sinde mikrokalsifikasyon yoktur. USG'de mikrokalsifikasyon mevcudiyeti ile malignite arasında yapılan ki-kare testinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (tablo 6).

Tablo 6: Mikrokalsifikasyon malignite ilişkisi

Mikrokalsifikasyon	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign (%)	
Var	21 (15.2)	16 (11.6)	37 (26.8)
Yok	19 (13.8)	82 (59.4)	101 (73.2)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

USG'de nodül ekojenitesi değerlendirildiğinde nodüllerin %31.9'unda izoekoik, %42.8'inde hipoekoik ve %25.3'ünde hiperekoik yapıda nodül saptanmıştır. USG'de nodülün ekojenitesi ile ameliyat patolojileri arasında yapılan ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir ($p:0,141$) (tablo 7).

Tablo 7: Nodül ekojenitesi malignite ilişkisi

Ekojenite	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign (%)	
İzoekoik	8 (5.8)	36 (26.1)	44 (31.9)
Hipoekoik	19 (13.8)	40 (29.0)	59 (42.8)
Hiperekoik	13 (9.4)	22 (15.9)	35 (25.3)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

Klinik duruma göre hastaların %17.4'ünde hipotiroidizm, %56.5'inde ötiroidizm ve %26.1'inde hipertiroidizm tablosu mevcuttu. Klinik durum ile ameliyat patolojileri arasında yapılan ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (p:0.313)(tablo 8).

Tablo 8: Klinik durum malignite ilişkisi

Klinik Durum	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign (%)	
Hipotiroid	10 (7.2)	14 (10.2)	24 (17.4)
Ötiroid	20 (14.5)	58 (42.0)	78 (56.5)
Hipertiroid	10 (7.3)	26 (18.8)	36 (26.1)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

Yapılan USG'de nodülü olan hastaların %23.2'sinde lenfadenopati saptanmış olup istatistiksel olarak lenfadenopati ile malignite arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0.03) (tablo 9).

Tablo 9: Lenfadenopati varlığı malignite ilişkisi

Lenfadenopati	Histopatoloji		Toplam (%)
	Malign (%)	Benign (%)	
Var	14 (10.2)	18 (13.0)	32 (23.2)
Yok	26 (18.8)	80 (58.0)	106 (76.8)
Toplam	40 (29.0)	98 (71.0)	138 (100)

Çalışmaya alınan 138 nodülün TİİAB sonuçları incelendiğinde; 97 benign, 10 önemi belirsiz atipi, 11 nondiagnostik, 3 malignite şüpheli, 17 malign nodül saptanmıştır (tablo 10).

Tablo 10: Tiroid ince iğne aspirasyon sonuçları

İnce iğne aspirasyon sonuçları	Sayı	%
Benign	96	70
Önemi belirsiz atipi	11	7
Nondiagnostik	11	7
Malignite şüpheli	3	2
Malign	17	14
Toplam	138	100

Hastaların ameliyat piyesi patoloji sonuçları ve İİAB sitoloji sonuçları benign ve malign gruplara ayrılarak karşılaştırıldığı çalışmada 31 malign hastanın 15 tanesi TİİAB ile saptanmıştır. Benign olan 2 nodül malign olarak raporlanmasına rağmen 82 benign nodülün 80 tanesi benign olarak raporlanmıştır. İİAB'nin duyarlılığı %48, özgünlük %97, pozitif prediktif değeri %88, negatif prediktif değeri %70, doğruluk %75.7 olarak bulunmuştur (tablo 11).

Tablo 11: Tiroid ince iğne aspirasyon sonuçları ile histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

		Tiroid ince iğne aspirasyonu		
		Malign	Benign	Toplam
Patoloji	Malign	15	16	31
	Benign	2	80	82
Toplam		17	96	113

Sensivite:15/31(%48)

Spesivite :80/82(%97)

Pozitif prediktif değer:15/17(%88)

Negatif prediktif değer:80/113(%70)

5. TARTIŞMA

Endokrin patolojiler arasında sık rastlanan tiroid nodüllerine batı topluluklarında palpasyon ile %3-8 sıklıkta rastlanmaktadır (47). Ülkemizde ki prevelans ise palpasyon ile %2-6, ultrasonografi ile %18 olarak bulunmuştur (48, 49). Yapılan postmortem incelemelerde tiroid nodülü prevelansının %50; yüksek çözünürlüklü ultrasonografide ise %50-70 olduğu görülmüştür. Saptanan tiroid nodüllerinin yaklaşık %3-5'i malign olarak raporlanmıştır. Tüm bu oranlardan anlaşılacağı üzere tiroid nodülleri yaygın görülmekte olup; nodül görülme sıklığına göre neyse ki tiroid kanserleri daha nadir görülmektedir. Tüm vücut malign neoplazmlar arasında, tiroid maligniteleri %1'den azını oluşturmaktadır (50). Tiroid nodülü tespiti sonrası malign/benign ayrımı yapılmalıdır. Bu ayrım; gereksiz cerrahi ve cerrahinin getireceği riskler; hastanın hayat boyu ilaç kullanımı gibi sonuçlar açısından değerlidir (51). Nodüllerde malignite ve benignite ayrımı yapmak tek bir tanı yöntemi ile mümkün olamamaktadır. Ultrasonografi, fizik muayene, sintigrafik olarak tanımlanan kriterler doğrultusunda saptanan tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsileri sonucu alınan materyalin sitopatolojik değerlendirmesi bir tanı yöntemi olarak benimsenilmiştir (52).

Yapılan çalışmalarda nodüler tiroid hastalıklarına kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla rastlanılmakta olduğu tespit edilmiştir (52). Welker ve ark. (53) yaptığı bir çalışmada tiroid nodüllerinin kadınlarda 3-4 kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Huan ve ark (54) yaptığı çalışma da diğer çalışmalarla benzer şekilde tiroid nodüllerinin kadınlarda çok daha sık olduğu ancak malignite oranlarında anlamlı farklılık olmadığı yönündedir. Bizim çalışmamızda 98 kadın, 40 erkek nodüllü birey mevcut olup diğer çalışmalar ile uyumlu olarak nodül varlığı açısından erkeklere göre kadın oranı daha fazla bulunmuştur. Erkek cinsiyet ve ileri yaş nodülün malignite olasılığını artırdığı rapor edilmiştir (55). Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 18-76 olarak saptanmıştır. Erkek hastalardaki nodüllerde malignite oranı diğer çalışmalar ile uyumlu olarak kadın hastalara göre daha fazla bulunmuştur. Fakat çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda cinsiyet ile malignite arasında istatistikî açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bunun sebebi de yeterli sayıda

hasta verisine ulaşamamış olup örneklemin küçük olması ve istatistik sonuçlarını bu durumun etkilemesi ile açıklanabilir.

Tiroid nodülleri soliter veya multiple olmalarına göre değerlendirildiğinde soliter nodüllerin malignite açısından multiple nodülü olan hastalara oranla daha fazla risk taşıdığı bulunmuştur (56). Bu görüşü destekleyen yazarlar olduğu gibi soliter ve multiple nodülü olan hastalarda malignite açısından anlamlı fark bulamayan yazarlar ve çalışmalar da mevcuttur (57, 58). Bizim çalışmamızda ise tek nodülü bulunan hastalar içinde malign hasta oranı % 58; multiple nodülü bulunan hastalar içinde ise malign hasta oranı % 26 olup orantısız fark gözle çarpmaktadır. Eng ve ark. (59) yaptığı çalışmada multinodüler guatrda malignite riskinin düşük olduğu; soliter nodüllerde oluşan büyümenin malignite için riski artırdığını bildirmişlerdir. Herek ve ark. (60) yaptıkları çalışmada soliter nodüllü hastalarda malignite ihtimalinin anlamlı düzeyde arttığını görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda 100 multiple, 38 soliter nodüllü hastanın sitopatolojik sonuçları ile yapılan istatistiksel analiz sonucu nodül sayısı ile malignite arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Elde edilen bu sonuçlar örneklem sayısının daha çok olduğu çalışmalar ile bu konu ile ilgili araştırma gerekliliğini ortaya koymaktadır.

USG'de yapılan incelemelerde, nodül boyutları biyopsi kararının verilmesinde önemli bir bulgudur. Genel görüş 1 cm üzeri nodüllere biyopsi gerekliliği olduğudur (61). Şengöz ve ark (51) nodül boyutlarına göre yaptıkları bir çalışmada nodül boyut ile malignite arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlar. Li ve ark. (62) yaptığı başka bir çalışmada ise boyutu 4cm ve üstünde olan nodüllerde malignite oranının % 10 ile 30 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (63, 64). Wharry ve ark. (65) ise çalışmalarında 4cm ve üzerinde nodül varlığında kanser insidansını %22 olarak saptayıp, ek risk faktör olmaması halinde bile malign olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir (61). Kamran ve ark. (66) yapmış olduğu 7348 vakalı başka bir çalışmada 2cm üzeri nodüllerde riskin daha çok ve anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Huang ve ark. (67) 'nın çalışmasında ise diğer görüşlerin aksine 0.5 cm ve üzerindeki nodüllere saptanılan malign nodüller dolayısı ile biyopsi yapılması gerekliliğini vurgulamışlardır. Peli ve ark. (68) yapmış olduğu çalışmada ise malign

olguların büyük çoğunluğunun 30 mm altında olduğu, 10 mm altındaki malignite açısından riskli nodüllere biyopsi yapılabileceğini belirtmişlerdir. Kihara ve ark. (69) yaptıkları çalışmada nodül boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise nodüller 3 grupta incelenmiş ve malign nodüller orantısız olarak 15-40 mm arasında diğer gruplara göre daha çok bulunmuştur. Fakat yapılan istatistik sonucu nodül boyutu ile malignite arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum nodül boyutundan ziyade nodülün diğer özelliklerinin malignite gelişiminde daha önemli bir belirteç olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

USG'de saptanan nodüller, natüründe sıvı bileşen olup olmaması ile ayırt edilmekte olup; bu durum malign/benign nodül ayrımı açısından araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Nodül içeriği incelendiğinde mikst, solid ve kistik olarak gruplandırıldığında ve buna göre değerlendirildiğinde Şengöz ve ark. (51) nodül içeriği ile malignite arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bu durum literatürü taradığımızda da gözlenmiştir (70). Campanella ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada ise solid nodüllerin malignite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Üreyen ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada da solid nodül ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca Cooper ve arkadaşları (73) yapmış oldukları çalışmada, tamamen kistik nodüllerin tüm tiroid nodüllerinin % 2'sinden azını oluşturduğunu ve ender olarak malign olduğunu saptamışlardır. Smith-Bindman ve arkadaşları (74) da yaptıkları çalışmada tamamen solid yapıda olan nodüllerin malignite açısından riskli olduğunu; pür kistik nodüllerde hiç maligniteye rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Suvak ve ark. (75) yaptığı çalışmalarda ise kistik nodüllerde malignitenin dışlanamayıp %8'i bulan oranda malignite görülebileceğini bildirilmişlerdir. Tüm bu bulguların ışığında çalışmamızdaki malign nodüllerin %35'i kistik, %42'si solid, %23'ü mikst olarak saptanmıştır. Nodül natürü ile malignite arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın hasta sayısının yeterince fazla olmaması; ya da ultrasonografik incelemenin radyoloğun tecrübesine bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulduğunda olası sonuç ortaya çıktığı kanımızca düşünülmüş; daha çok hasta sayısı ile daha büyük merkezlerde araştırma yapılmasının daha net sonuçlar elde edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Düzensiz sınırlı nodül, mikrolobulasyon sayısında artış, silik kontür nodülde malignite işareti iken; keskin sınırlı halo varlığı benignite lehinedir (76, 77). Halo ultrasonografide nodül etrafında nodülü çevreleyen hipoekoik bir alan şeklinde görülür (78). Her ne kadar benignite lehine olsa da halo malign nodüllerde düzensiz sınırlı ve ince olarak bulunabilmektedir (39). Kim ve arkadaşları (76) nodüllerde düzensiz halo ya da halo yokluğu, mikrokalsifikasyon varlığı gibi ultrasonografik kriterlerin varlığının nodülde malignite lehine olduğunu saptamışlardır. Lew ve arkadaşları (79) yaptıkları çalışmada bu durumu destekleyici sonuçlar elde etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada halo varlığı ile malignite arasında anlamlı fark bulunmuştur (p:0.001). Bu bulgumuz diğer çalışmalara uyum göstermektedir.

Kalsifikasyon, tiroid nodüllerinde %10-15 oranında görülebilmektedir. Kalsifikasyon paterni ve yeri malign/benign nodül ayırımında önem teşkil etmektedir (37). Multinodüler guatrın farklı bölümlerinde görülen geniş kalsifikasyonların (> 2mm) yanısıra periferik, yumurta kabuğu benzeri kalsifikasyonlar nispeten iyi huylu nodüllerde görülür (80). Mikrokalsifikasyonlar, nodül içinde 2 mm'den küçük, hiperekojen multiple noktacıklar şeklinde görülür. Mikrokalsifikasyonlar, arkasında akustik gölge oluşturabilir. Mikrokalsifikasyon varlığı malignite ve özellikle papiller tiroid kanseri için patognomonik olarak kabul edilebilmektedir (78). Amodio ve ark. (80) yaptıkları çalışmada nodüllerde saptanan mikrokalsifikasyon varlığının malignite lehine saptanan diğer ultrasonografik bulgulardan daha fazla spesifiteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Diğer literatür çalışmaları malignite belirteci olarak mikrokalsifikasyon varlığını ultrasonografide saptanan bulgulardan daha iyi konumlandırmışlardır (70). Gonzales ve ark. (81) 341 tane tiroid nodülünün özelliğini değerlendirdiği çalışmalarında mikrokalsifikasyon varlığının tek güvenilir bulgu olduğunu saptamışlardır. Kar fırtınası şeklinde yaygın mikrokalsifikasyon içeren görünüm % 100 spesifik olup bu özellikteki nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır (82). Biz çalışmamızda mikrokalsifikasyon ve malignite arasında istatistiki açıdan anlamlı fark olduğunu bulduk (p:0.141). Bulgumuz, literatür araştırmalarıyla uyum gösteriyordu.

Tiroid kanserlerine sebep olan nodüllerin ultrasound görüntülerindeki ekojenitelerine göre değerlendirildiklerinde genellikle etrafındaki tiroid dokusundan hipoekojen olarak gözükmesine karşın benign lezyonların da hipoekojen olabileceği bildirilmektedir. Hiperekoik nodüllerin benignite ihtimalinin yüksek olduğu; izoekoik nodüllerin malignite ihtimalinin düşük olduğu çalışmalarla bildirilmiştir (37, 83). Yapılan çalışmalarda Naoun ve ark. (84), tiroid karsinomalarının %92'sinin hipoekoik, benign nodüllerin %18'inin hipoekoik olduğunu gözlemişlerdir. Lin ve ark.(85) ise, tiroid karsinomlarının %76'sının hipoekoik, benign nodüllerin %23'ünün hipoekoik olduğunu yaptıkları çalışmalarda ifade etmişlerdir. Önver ve ark. (86) tiroid nodülü bulunan 1420 hastada retrospektif olarak yaptıkları çalışmada nodüllerde ki tek başına hipoekojenite parametresinin malignite olasılığının %68,6 olduğunu saptamışlardır. Hipoekojenite tiroid bezinde Hashimoto tiroiditi gibi benign durumlarda da görülmekte fakat bu durum nodüllerden farklı olarak tiroid bezinde genel olarak görülmektedir (87). Bizim çalışmamızda ise histopatolojik olarak saptanan 40 malign olgunun 19 tanesinde hipoekoik nodül olarak nitelendirilmiş olup diğer çalışma sonuçlarıyla koreledir. Fakat çalışmamızda nodül ekojenitesi ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tiroid nodülü olup malignite nedeniyle değerlendirilen hastalar hormon durumları açısından ele alındığında hipertiroidisi olan hastaların çoğu zaman malignite riskinin çok az olduğu görülmektedir (75, 88). Rieger ve ark. (89), endemik guatr bölgesindeki hipertiroidili hastalarda ki kanser sıklığını tespit etmek için yaptıkları 1848 hipertiroidili hastayı içeren çalışmalarında, kanser oranını % 0,76 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca endemik guatrlı bölgelerde hipertiroidizmde kanser sıklığının azaldığını ifade etmişlerdir. Yine Terzioğlu ve ark.nın (90) ülkemizde yaptıkları çalışmada ötiroid olanlarla kanser sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda sitopatolojik olarak malign raporlanan nodüllerin yarısının (%56.5) preoperatif olarak ötiroid, %26.1'inin hipertiroid, %17.4'ünün hipotiroid olduğu saptanmış olup; malignite ile klinik durum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Boyuna lokalize kistik kitlelerin ya da boyunda metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesinde tiroid mikrokarsinomları önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle lenfadenopati varlığı ile malignite arası ilişki önemlidir (91). Hay ve ark. (92) yaptıkları çalışmada preoperatif görüntüleme de lenf nodu metastazı tespit edilmemiş bile olsa profilaktik boyun diseksiyonu yapıldığında lenf nodu metastazı oranının %30 ile %80 arasında değiştiğinden bahsetmişlerdir. Bizim çalışmamızda lenf nodu tespit edilen 32 hastadan 14'ü sitopatolojik olarak malign raporlanmıştır. Yaptığımız çalışmada malignite ile lenfadenopati varlığı arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca Hay ve ark. yaptığı çalışmayla uyumlu olarak lenfadenopati varlığı %43 oranında maligniteyi desteklese de, malignite kaynaklı lenfadenopatinin varlığı sitopatolojik olarak teyit edilemediğinden daha fazla hasta sayısı ile daha güvenilir oranların tespit edileceği de aşikardır.

Tiroid nodüllerinde esas yapılması gereken nodülün benign yada malign olup olmadığını saptamaktır. Bu ayrımın yapılması sonucu gereken tedavi seçenekleri doğrultusunda ilerlenecektir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi incelemesi bu ayrımın yapılabilmesinde ve tedavi şeklinin belirlenmesinde değerli bir yöntemdir (93-95). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi incelemesi ile gereksiz cerrahi müdahaleler ve gereksiz sağlık harcamalarının engellenebildiği öngörülmektedir (96, 97). Nodüllerin malign/benign ayrımında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yönteminin uygulanması sonucu tiroid cerrahi operasyon oranlarının %25-50 azalmıştır. Ancak tiroide yapılan cerrahi müdahalelerle çıkarılan nodüllerde malignite görülme oranı artmıştır (94, 98). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi maliyet ve komplikasyonu az, kolay uygulanabilen bir tanı yöntemidir (94). Bu işlemin uygulanması esnasında sitolojik yaymada şüpheli alanın örneklenememesi, örneklenen alandan yetersiz materyal alımı gibi olumsuzluklar tanı yönteminin dezavantajıdır (96, 97). Örneklem alımı dışında alınan materyalin değerlendirilmesi sırasında oluşan nedenler, yani patolog deneyimsizliği de yanlış sonuçların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (43).

Yapılan ultrasonografi sonucu saptanan bulgular nodülün malign/benign ayrımında yönlendirici olmasına rağmen malign nodül tespitinde TİİAB ile

desteklenmelidir. Yapılacak olan TİİAB işlemi uygulanması ve değerlendirilmesi aşamalarında insan bağımlı bir tetkik olup duyarlılık ve özgüllüğü değişebilmektedir. Çalışmamızda tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi duyarlılığı %48, özgüllüğü %97 olarak saptanmıştır. Ravetto ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları 37895 hastanın retrospektif incelenmesi; Cap ve arkadaşları, Mandell ve arkadaşları, Sankhla ve arkadaşları ile Bennedbaek ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda da İİAB'nin duyarlılığının %58,3-98, özgüllüğünün ise %72-100 arasında değiştiği değerler bildirilmiştir (88, 99-102). Çalışmamızda tiroid ince iğne aspirasyonu sonucunda 3 olgu malignite şüpheli saptanmış, cerrahi sonucu malign olarak gelmiştir. Bu olguların malign olarak hesaplanması sonucu tetkik duyarlılığı artışı mümkün olabilmektedir. Buradan çıkartılması gereken sonuç; İİAB'nin daha dikkatli yapılarak yeterli sitolojik örnek elde edilmesi, örneklerin uygun şekilde yayılarak en kısa sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılması ve en önemlisi sitolojik örneklerin bu konuda deneyimli patolojiler tarafından titizlikle incelenerek şüpheli lezyonlardaki yalancı pozitiflik oranının literatürdeki kabul edilebilirlik sınırlarına çekilmesi gerekliliğidir.

Çalışmamızda yetersiz materyal oranı %7 olarak saptanmıştır. Literatürde bu oran %10-28.2 arasında belirlenmiştir (58, 103, 104). Hastanemizde yetersiz materyal oranının literatürün altında olduğu saptanmıştır. Bu da tiroid İİAB materyalinin USG eşliğinde radyologlar tarafından alınmasından kaynaklandığı düşüncesini doğurmaktadır. Çalışmamızda saptanan duyarlılığımızın düşük olduğu düşünülürse yetersiz materyallerin benign olarak değerlendirilmiş olabileceği akla gelmektedir.

Tiroid nodülleri toplumda sık saptanan patolojilerdendir. Bu nodüllerde malign/benign ayımı yapılabilmesi için farklı tanı yöntemleri mevcuttur. Malignite potansiyeli taşıyan nodüllerin ultrasonografi ile tespiti sonrası ultrasonografi eşliğinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi oldukça değerli bir tanı yöntemidir. Yapılan bu işlem insan bağımlı bir tetkik olup; tecrübeli klinisyen tarafından yapıp deneyimli bir sitopatolog tarafından değerlendirildiğinde anlam kazanabileceği kanısına varıldı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2017 tarihleri arasında tiroid nodülü olan herhangi bir nedenle ince iğne aspirasyon biyopsi yapılmış ve sonrasında tiroidektomi olmuş 138 hasta retrospektif olarak patoloji arşivinden taranmış ve çalışma havuzuna alınmıştır.

Çalışma sonucu olarak ultrasonografide saptanan mikrokalsifikasyon varlığı, periferik halo yokluğu ya da düzensizliği lenfadenopati varlığı malignite ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda tiroid İİAB'si malignite teşhisinde literatüre göre yeterli duyarlılıkta bir test olmayıp; biyopsi yapan ve değerlendiren hekimlerin bu konuyla ilgili deneyimlerini artırması gerektiği, patoloji laboratuvarında teknik imkanların azlığı veya örneklem sayısının azlığı bu duruma etken olarak düşünülmüştür. Ayrıca cerrahi ve dahili kliniklerinin farklı yaklaşımları sonucu olarak 3 yıllık tarama sonucu hastanemize başvuran tüm vakalar değerlendirilmeye alınamadığından vaka sayımız yetersiz kalmıştır.

Bu çalışmada sunulan veriler, tiroit nodüllerine yaklaşımda, ameliyat gerekliliğinin belirlenmesinde ve malignitenin doğrulanmasında USG eşliğinde yapılan İİAB tekniğinin güvenilir bir yöntem olduğunu göstermekte ve kullanımını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Yetkin E. Tiroit hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. s583-595.
2. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. Head & neck surgery. 1981;3(4): 297-322.
3. Burch HB, Burman KD, Reed HL, Buckner L, Raber T, Ownbey JL. Fine needle aspiration of thyroid nodules. Acta cytologica. 1996;40(6): 1176-83.
4. Caraway NP, Sneige N, Samaan NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: A review of 394 cases. Diagnostic cytopathology. 1993;9(3): 345-50.
5. Skinner HA. The origin of medical terms. Southern Medical Journal. 1949;42(12): 1110.
6. Erdoğan MF. A'dan Z'ye Tiroidoloji. 2.baskı. İstanbul: Pelikan Yayıncılık; 2015. s10-120
7. İşgör A. Embriyoloji, Histoloji, Gelişim Anomalileri: İşgör A (editör) Tiroid Hastalıkları Ve Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları; 2000: s11-18
8. Üçkaya G. Tiroid bezi ve tiroid hormonları. İçinde: Özata M. editör. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.s114-149
9. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. Thyroid. 1998;8(12): 1185-92.
10. Coşkun ZÜ, Seçil M, Karagöz E. Tiroid bezi patolojilerine radyolojik yaklaşım. Okmeydani Tıp Derg. 2012; 28:56-70.
11. Üstün İ. Noduller Guatr. içinde: Özata M.Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011: s113-128
12. Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery. 1997;2(4):s259-68.
13. Kabalak T. Tiroid Bezi Hastalıkları, İçinde: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, Çetinkalp Ş Tüzün Endokrinoloji El Kitabı.3.baskı: Ege Üniversitesi Basımevi; 1995: s38-139
14. Altun BU. Endokrinolojide Temel Klinik Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2.baskı . 2011:s 59-63 .
15. Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İçinde: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. Baskı: İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları; 2000: s299-324.
16. Güran T. Tiroid Bezi Hastalıkları. İçinde: Akçay T. Harrison Endokrinoloji. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013: s89-92
17. Altıparmak VH. Endokrin Hastalıklar. içinde: Altıparmak VH, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2.Baskı . İstanbul: 2012; s1350-1365.

18. Del Prete G, Vercelli D, Tiri A, Maggi E, Mariotti S, Pinchera A, et al. In vivo activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical and experimental immunology*. 1986;65(1):140.
19. Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Annals of clinical biochemistry*. 2006;43(6):431-40.
20. Orhan Y. Tiroid Bezi Ve Hastalıkları. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2007. s 66-70.
21. Başkal N. Tiroiditler. içinde: Aral Y ,Ünüvar N. editör. *Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.s 74-85 .
22. Nahn PA, Robinson E, Strassman M. Conservative therapy for malignant struma ovarii. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2002;47(11):943-5.
23. Meister LH, Hauck PR, Graf H, Carvalho GA. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2005;49(2):319-22.
24. Akçay A. Endokrinoloji. içinde: Biberöglü K. *Harrisons Principles Of Internal Medicine*. 5.baskı , İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2013:s2229-2232.
25. Grubu TÇ. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2016 Mayıs 2016. s.11-66 .
26. Tütüncü N. Endokrinoloji. içinde: Goldman AS. *Goldman's Cecil Medicine*. 24. Baskı. Tütüncü N. editor. Ankara: Ayrıntı Basım Yayıncılık; 2015. 1458-9 p.
27. Güllü S. Tiroiditler içinde: Özata M. editör. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet* 2.baskı. Şahin M. editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.s. 166-170.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu [Internet]. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Dağıtım .2016.
29. Çevikbaş U. Endokrin Sistem. içinde: Güllüoğlu M, Mete Ö. editör V Kumar . Abbas KA, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Temel Patoloji*. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2013. s766 788.
30. Anıl C. Tiroid Bezi. içinde: Tütüncü NB. editör. *Greenspan Temel Ve Klinik Endokrinoloji*. 9. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013. 190-214
31. Ünal H. Tiroid Cerrahi Komplikasyonları. İçinde: Ünal G. editör. *Tiroid Hastalıkları*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 2000.s532-534
32. Hekimsoy Z. Tiroid nodüllerine yaklaşım Türkiye İç Hastalıkları Derneği 2013.
33. Hegedüs L. The thyroid nodule. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1764-71.
34. Veyseller B, Aksoy F, Bayraktar FGI. Algorithmic approach to thyroid nodules/Tiroid nodüllerine algoritmik yaklaşım. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2010:1-9.
35. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*. 2006;154(6):787-803.

36. Levine RA. Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocrine Practice*. 2004.
37. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology*. 1985;155(1):187-91.
38. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiologic Clinics of North America*. 2000;38(5):1105-29.
39. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *European radiology*. 2001;11(12):2411.
40. Castro M, Gharib H. Thyroid disorders. Thyroid nodules. Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW *Evidence-based Endocrinology Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co*. 2003:39-73.
41. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Annals of internal medicine*. 2005;142(11):926-31.
42. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
43. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *American journal of clinical pathology*. 2009;132(5):658-65.
44. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001;11(12):1147-51.
45. Haksever M. Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitopatolog Klinisyen İletişimi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(3).
46. Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain*. 2008;8(6):221-3.
47. Rifat SF, Ruffin MT. Management of thyroid nodules. *American family physician*. 1994;50(4):785-90.
48. Emral R, Bastemir M, Gullu S, Erdogan G. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population. *European journal of endocrinology*. 2003;148(5):497-503.
49. Akarsu E, Akçay G, Capoglu I, Unuvar N. Iodine deficiency and goiter prevalence of the adult population in Erzurum. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-*. 2005;48(1):39.
50. Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer: when to wait and watch, when to refer. *Postgraduate Medicine*. 2000;107(1):113-24.
51. Şengöz T, Çubuk R, Kaya H, Arıbal E. Tiroid nodüllerinde ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;11(2):26-32.
52. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(8):553-9.
53. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *American family physician*. 2003;67(3):559-66.

54. Huan Q, Wang K, Lou F, Zhang L, Huang Q, Han Y, et al. Epidemiological characteristics of thyroid nodules and risk factors for malignant nodules: a retrospective study from 6,304 surgical cases. *Chinese medical journal*. 2013;127(12):2286-92.
55. Tiroid KV. paratiroid, tiroid nodüllerine genel yaklaşım. *Sayek İ Temel Cerrahi*. 1996;2:176-92.
56. Delbridge L. Solitary thyroid nodule: current management. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(5):381-6.
57. Gupta S, Reddy CV, Chettri ST, Karki S. Clinicopathological features and complications of thyroid operations: a single centre experience. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2013;65(2):140-5.
58. Gharib H, Goellner J, Johnson D. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clinics in laboratory medicine*. 1993;13(3):699-709.
59. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & neck oncology*. 2010;2(1):11.
60. Herek B, Özcan Ö, Arıkan S, Ersöz F, Sarı S, Dönmez M. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları ile cerrahi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması. *Journal of Dialog in Endocrinology/Endokrinolide Diyalog Dergisi*. 2011;8(3).
61. Krátký J, Vitkova H, Bartáková J, Telicka Z, Antosova M, Limanova Z, et al. Thyroid nodules: Pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. *Physiological Research*. 2014;63:S263.
62. Li Q-s, Chen S-h, Xiong H-h, Xu X-h, Li Z-z, Guo G-q. Papillary thyroid carcinoma on sonography. *Clinical imaging*. 2010;34(2):121-6.
63. Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, Matsumoto M, Sato S, Yasuda S, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2011;21(1):37-41.
64. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer*. 1995;76(11):2312-8.
65. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, LeBeau SO, Tublin ME, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World journal of surgery*. 2014;38(3):614-21.
66. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;98(2):564-70.
67. Huang T-W, Lai J-H, Wu M-Y, Chen S-L, Wu C-H, Tam K-W. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC medicine*. 2013;11(1):191.
68. Peli M, Capalbo E, Lovisatti M, Cosentino M, Berti E, Dal Moro RM, et al. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Guidelines and recommendations vs clinical practice; a 12-month study of 89 patients. *Journal of ultrasound*. 2012;15(2):102-7.

69. Kihara M, Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Tomoda C, et al. Role of ultrasonography in patients with cytologically follicular thyroid tumor. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(4):508-11.
70. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic ultrasound vol 1*: London: Mosby, 2005; 2005.
71. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2014:EJE-13-0995.
72. Üreyen O, Tekeli MT, Üstüner MA, Dadali E, Gökçelli U, Güngör H, et al. Tiroid nodüllerinde malignite riskleri ve bu risklerin operasyon kararındaki rolü ne olmalıdır?
73. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
74. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA internal medicine*. 2013;173(19):1788-95.
75. Suvak O, Faruk C, Oktay M, Albayrak A, Suvak B, Torun S. Tiroid Nodülü Tanısı yla Takip Edilen Hastalarımızdaki Tiroid Kanseri insidansı: Bir Referans Merkez Çalışması *Yeni Tıp Dergisi*. 2012;29(1):37.
76. Kim E-K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(3):687-91.
77. Grebe SK, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Endocrine neoplasms*: Springer; 1997. p. 91-140.
78. Varverakis E, Neonakis E. Contribution of high-resolution ultrasonography in the differential diagnosis of benign from malignant thyroid nodules. *HORMONES-ATHENS*. 2002;1:51-6.
79. Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2010;22(1):11-6.
80. Amodio F, Carbone M, Rossi E, Brunese L, Pisano G, Iorio S, et al. An update of B-mode echography in the characterization of nodular thyroid diseases. An echographic study comparing 7.5 and 13 MHz probes. *La Radiologia medica*. 1999;98(3):178-82.
81. González-González A, Mate VA, Parra AA, Tenías BJ. Diagnostic efficiency of sonographic findings of thyroid nodules in the detection of malignancy. *Endocrinologia y nutricion: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2009;57(6):240-4.
82. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria the need for biopsy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2004;23(11):1455-64.
83. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek J-H, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study 1. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.

84. Naoun A, editor Evaluation of ultrasonography in the diagnosis of thyroid nodules. *Annales d'endocrinologie*; 1992.
85. Lin J-D, Hsueh C, Chao T-C, Weng H-F, Huang B-Y. Thyroid follicular neoplasms diagnosed by high-resolution ultrasonography with fine needle aspiration cytology. *Acta cytologica*. 1997;41(3):687-91.
86. Önver H, Özbey AO, Duymuş M, Yılmaz Ö, Koşar PN. Tiroit nodüllerinin ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgularının incelenmesi. *Kafkas J Med Sci*. 2013;3(2):80-7.
87. Espinasse P, Desuzinges C, Cercassi J. Measurements of an index of echogenicity in some thyroid diseases. *Journal of clinical ultrasound*. 1984;12(1):33-6.
88. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *Jama*. 2004;292(21):2632-42.
89. Rieger R, Pimpl W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery*. 1989;106(1):6-10.
90. Terzioğlu T, Tezelman S, Onaran Y, Tanakol R. Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *British Journal of Surgery*. 1993;80(10):1301-2.
91. Akbay E, Çevik C, Özler GS, Arlı C. Thyroid gland papillary microcarcinomas diagnosed by extraglandular mass findings. *Gaziantep Medical Journal*. 2015;21(1):56-8.
92. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992;112(6):1139-46; discussion 46-7.
93. Baynes AL, Del Rio A, McLean C, Grodski S, Yeung MJ, Johnson WR, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: correlating suspicious cytology results with histological outcomes. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(5):1653-8.
94. Muratli A, Erdogan N, Sevim S, Unal I, Akyuz S. Diagnostic efficacy and importance of fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Journal of Cytology*. 2014;31(2):73.
95. İnan G, Sert S, Bircan S, Karahan N, Çiriş İM, Başpınar Ş, et al. Tiroid lezyonlarında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13(4).
96. Greenblatt DY, Woltman T, Harter J, Starling J, Mack E, Chen H. Fine-needle aspiration optimizes surgical management in patients with thyroid cancer. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(6):859-63.
97. Karataş A, Giray S, Peker Ö, Aydın Ö, İnce U, Alagöl F, et al. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2009;25(3):092-6.
98. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathology*. 2007;111(6):508-16.
99. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathology*. 2000;90(6):357-63.
100. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(4):509-15.

101. Sankhla DK, Hussein SS, Bererhi H, El Shafine O, Woodhouse NJ, Nirmala V. Are scintigraphy and ultrasonography necessary before fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules. *SQU Medical Sciences*. 2001;1:29-33.
102. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Management of the Solitary Thyroid Nodule: Results of a North American Survey 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2493-8.
103. Demicco C, editor Assessment and prospects of thyroid cytology. *Annales D Endocrinologie*; 1993: Masson Editeur 120 Blvd Saint-Germain, 75280 Paris 06, France.
104. Mandreker S, Nadkarni NS, Pinto R, Menezes S. Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta cytologica*. 1994;39(5):898-904.

