

T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ULTRASONOGRAFİ
VE SİTOLOJİ KORELASYONUNUN ROLÜ**

Dr.Gülözar KUTAS KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr.Eray ATALAY

KARS-2016

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Eray ATALAY'a ve Prof. Dr. Mehmet YILMAZ, Prof. Dr. Gül GÜRSOY hocalarıma teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarda bulunan Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim Dallarının değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim. Bu çalışmanın yürütülmesinde yardımcı olan tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan büyükbabam Ekrem KUTAS 'a ve babaanneme, babama, anneme çok teşekkür ederim. Yardımlarını, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen her konuda her zaman yanımda olan sevgili eşime ve canım kızlarım Elif Zişan'ım ve Fatma Nisa'ma sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla...

Dr.Gülözar KUTAS KURT

ÖZET

Amaç : Tiroidin nodüler hastalığı sık görülen bir endokrin patolojidir. Tiroid nodülü saptanmasından sonra takibi, benign malign ayrımının yapılması önem taşımaktadır. Bu çalışmada, tiroid nodülü olan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek, bu bulgular ışığında nodüllerin ultrason görüntülerinin sitolojik özellikleri ile ilişkisinin saptanması amaçlandı.

Yöntemler: Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları Polikliniklerine 2012-2014 tarihleri arasında başvuran, 18-83 yaş arası 225 hasta çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyet ve yaş verileri, laboratuvar değerleri, nodüllerin ultrasonografik özellikleri, sitopatolojik bulguları kaydedildi. Hastaya cerrahi uygulanmışsa histoloji raporu kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Sitolojik sonuçlarla, nodüllerin yapı, boyut, ekojenite, vaskülarite, halo işareti ve kenar düzensizliği gibi ultrasonografik (USG) parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. USG 'de mikrokalsifikasyon tesbit edilmeyen hastaların daha çok benign sitolojisi vardı. Malign ve malignite şüphesi olan gruplar birleştirildiğinde sitolojik sonuçlara göre malignite sıklığı %3,5 olarak saptandı . Bu oran istatistiksel olarak literatürden farklı değildi. USG görüntüsü ile İİAB sonuçları karşılaştırıldığında duyarlılık %75, seçicilik %44, yanlış negatiflik %25, yanlış pozitiflik %56 , doğruluk %45, pozitif prediktif değer %4,7 ve negatif prediktif değer %97 olarak tesbit edildi.

Sonuç: Klinik ve biyokimyasal bulgularla birlikte ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak tanısal test olarak kabul edilebilir. İİAB oldukça yüksek duyarlılık ve doğruluk oranlarına sahiptir. Bu nedenle endikasyonu olan tüm nodüllere kesin tanı için İİAB yapılmalıdır. USG'de maligniteyi destekleyen bulguları olan nodüllerin İİAB için seçilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Tiroid nodülü, Ultrason

ABSTRACT
GÜLÜZAR KUTAS KURT,
MEDICAL SPECIALIZATION THESIS
KARS -2016

Introduction:

Methods:

Results:

Conclusion:

Key words:Thyroid fine needle aspiration biopsy,thyroid nodules, ultrasonography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
GRAFİKLER.....	vii
KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid bezi	
2.2. Tiroid Nodülü.....	
2.3. Tiroid Nodülünün Oluşumu.....	
2.4. Tiroid Nodüllerinde Klinik.....	
2.5. Laboratuvar Değerlendirme.....	
2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	
2.5.2. Tiroid Otoantikorları.....	
2.5.3. Tiroglobulin.....	
2.5.4.Kalsitonin.....	
2.6. Tiroid Bezinin Radyolojik Tanı Yöntemleri	

2.6.1. Direkt Grafi.....	
2.6.2. USG.....	
2.6.2.1 Ultrasonografik özellikler.....	
2.6.3. Renkli Doppler USG	
2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	
2.6.5. Tiroid Sintigrafisi	
2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	
2.8. Tiroidin Nodüler Hastalıkları ve Tedavileri.....	
2.8.1. Benign Nodüler Neoplazmlar	
2.8.2. Malign Neoplazmlar.....	
2.8.2.1.Papiller Karsinom	
2.8.2.2.Foliküler Karsinom	
2.8.2.3.Medüller Karsinom	
2.8.2.4.Anaplastik Karsinom	
2.8.2.5.Lenfoma.....	
2.9. D Vitamini Eksikliğinin Değerlendirilmesi ve tiroid kanseri ile ilişkisi.....	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Hastalar	
3.2. Klinik Yönetimde Kullanılan Tanı Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri	

3.2.1. Tiroid USG.....
3.2.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)
3.2.3. Serum sT3, sT4, TSH, Anti TPO, AntiTG ve 25(OH)D3 Düzeyleri
3.2.4. İstatistiksel Yöntemler.....

4. BULGULAR.....

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR.....

7.KAYNAKLAR.....

GRAFİKLER

Grafik 1: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları



KISALTMALAR

<	: Küçük
>	: Büyük
$\mu\text{g/dl}$: Mikrogram/desilitre
$\mu\text{IU/ml}$: Mikro internasyonel ünite/mililitre
1-25(OH)2D3	: 1-25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D3	: 25 hidroksi vitamin d3
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATA	: Amerikan Tiroid Birliği
Anti TPO	: Antitiroid peroksidaz
Anti-Tg	: Antitoglobulin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cm	: Santimetre
G	:Gauge
IU/ml	: İnternasyonel ünite/mililitre
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
LT4	: Levotiroksin
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MNG	: Multinodüler guatr

MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MHz	: Megahertz
Mm	: Milimetre
mÜ/L	: Mili ünite/litre
ng/dl	: nanogram/desilitre
pg/ml	: Pikogram/mililitre
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
PTH	: Parathormon
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RAI	: Radyoaktif İyot
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
USG	: Ultrasonografi
VDR	: Vitamin D reseptör

TABLULAR

Tablo 1: Tiroid nodüllerinde ayırıcı tanı.....	
Tablo 2: Tiroid Nodulunde malignite riski.....	
Tablo 3 :Tiroid Sitopatolojisini Raporlamada Bethesda Sınıflama Sistemi	
Tablo 4: Sitolojik Tanı, Malignite Riski ve Tedavi Seçenekleri.....	
Tablo 5:TİİAB yanlış negatif nedenleri.....	
Tablo 6: Parametrelerin Değerlendirilmesi	
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri.....	
Tablo 8: Hastaların USG özellikleri ile TİİAB sonuçlarının özeti.....	
Tablo 9: Olguların USG görüntüsü ile TİİAB sonuçlarının karşılaştırılması.....	
Tablo 10: USG özellikleri ile cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	
Tablo 11: Hastaların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	
Tablo 12: D vitamini düzeyi ile TİİAB sonuçlarının karşılaştırılması.....	



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri; toplumda sık görülen bir klinik sorundur.Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki palpasyonla genel toplumun %3-7'sinde saptanmaktadır.(1). Klinik olarak palpe edilemeyen ve USG sonucunda tanı konulan tiroid nodüllerinin genel popülasyondaki oranı %20-76 arasında değişmektedir (2,3). Nodüllerin tesbitinden sonra takibinde önemli olan sık görülmeyen bazı semptomları veya nodülün malign olup olmadığıdır. Nodüllerde malignite görülme ihtimali %5-15'dir (4,5).Tiroid kanserlerinin çoğunun yavaş seyirli olmaları ve tedavi sonrası hastaların beklenen yaşam sürelerinin uzun olması sebebiyle erken tanıları önem taşımaktadır (6,7).

Tiroid nodüllerinin takibi hikayenin, fizik muayenenin, ultrason değerlendirmesinin, laboratuvar ve sitolojik sonuçlarının kombinasyonuna dayanır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında doğru bilgilere ulaşılabildiğinden tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde genellikle tercih edilen önemli bir diagnostik tekniktir.Diğer tanı yöntemleri ile TİİAB birlikte değerlendirilmelidir(8).TİİAB sayesinde uygulanacak cerrahiye de karar verilebilmektedir(9).

Her nodüle TİİAB yapılması maliyetli ve hasta için invaziv bir işlem olacağından malignite ilişkili sonografik bulgular belirlenmeye çalışılmıştır. Mikrokalsifikasyon, solid veya solid ağırlıklı iç yapı, düzensiz kontur, hipoekoik iç yapı, kalın kesintili periferik halonun olması yada hiç bulunmaması sonografik olarak malignite yönünden şüpheli bulgular olarak değerlendirilmektedir ve bu bulguların olduğu nodüllere İİAB yapılması önerilmektedir (10,11).

Çalışmamızda tiroid nodülü olan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirerek, bu bulgular ışığında nodüllerin ultrason görüntülerinin sitopatolojik özellikleri ile ilişkisinin saptanmasını amaçladık. Bugüne kadar USG ile sitolojik sonuçlar arasındaki korelasyonu araştıran az sayıda çalışma olmuştur(12).

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi

Tiroid bezi sağ lob, sol lob, bunları birleştiren istmus ve %50-80 oranında bulunan, tiroglossal kanalın bir kalıntısı olan piramidal lobdan oluşmaktadır. Her bir tiroid lobunun boyu 4-5 santimetre (cm), eni 2-3 cm, kalınlığı 1-2 cm'dir. Tiroid bezi C5-T1 vertebra seviyesinde uzanır. Tiroid bezi, erişkinde yaşanan bölgenin iyot durumuna göre değişebilse de yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır(13).

Tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsülü vardır.Bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur ve bu lobülasyonlar foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül bulunmaktadır. Erişkin tiroid bezinde ortalama 3 milyon folikül bulunmaktadır.Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre bulunmaktadır.Bunlar; normal folikül hücresi (A hücresi,tirosit), oksifilik hücreler (Hurthle,Onkosit,Askanazy hücresi,B hücresi) ve parafoliküler hücrelerdir.Folikül hücresi tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır ve hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır. Oksifilik hücreler çok miktarda serotonin toplamaktadır. TSH reseptörü içermesi, tiroglobulin sentezi yapabilmesine rağmen fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.Parafoliküler hücre esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir (14).

Tiroid bezi vücuttaki en büyük endokrin organdır. Tiroid bezi arterlerden çok zengindir. Arterleri superior tiroidal arter ve inferior tiroidal arterdir. A. tiroidea superior, A.Karotis eksterna'dan, A.tiroidea inferior truncus tiroservikalis'ten kaynaklanır.Venleri ise V. tiroidea superior ve V. tiroidea lateralis V. jugularis interna'ya, V.tiroidea inferior direkt sol V. brakiosefalika'ya açılır. Tiroidin innervasyonunu sağlayan vagus sinirinin dalları olan nervus laringeus superior ve nervus laringeus inferiorudur. Sempatik sinir lifleri servikal sempatik ganglionlardan çıkarlar. Lenfatik kapiller ağ tüm tiroid foliküllerinin drenajını alarak yüzeyel subkapsüler lenf pleksusuna drene olur (15,16).

2.2. Tiroid Nodülü

Çevre tiroid parankiminden palpasyon veya görüntüleme yöntemleri ile ayrılabilen lezyonlara tiroid nodülü denir. Nodüller solid ,kistik ve karışık yapıda, tek veya çok sayıda, fonksiyonel veya nonfonksiyonel olabilir. Tiroid nodülleri, radyasyona maruz kalan veya ülkemizde olduğu gibi iyot eksikliği bulunan bölgelerde daha fazla olmak üzere, palpasyonla genel toplumun %3-7'sinde saptanmaktadır (1). Klinik olarak palpe edilemeyen ve USG sonucunda tanı konulan tiroid nodüllerinin genel popülasyondaki oranı %20-76 arasında değişmektedir (2)(3).

Başka nedenle yapılan görüntüleme yöntemleri sonucu tesadüfen rastlanan kitlesel lezyonlara "tiroid insidentaloma" denir.Amerika birleşik devletlerinde(ABD) yapılan bir çalışmada tiroid insidentalomalarının yaklaşık %67'si USG, %16'sı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) , %9.4'ünün karotis doppler USG ve %2-3'ünün de pozitron emisyon tomografisi (PET) sırasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (18).

Yaşla birlikte nodül görülme sıklığı artar.Kadınlarda erkeklere göre dört kat daha sık tiroid nodülü görülmektedir (19). Nodüllerin tesbitinden sonra takibinde önemli olan nadir görülen bazı semptomları veya nodülün malign olup olmadığıdır. Nodüllerde malignite görülme ihtimali %5-15'tir (4)(5).

2.3. Tiroid Nodülünün Oluşumu

Nodüler tiroid hastalıkları tiroid bezi içerisindeki foliküler hücre gruplarının anormal büyüme potansiyeli göstermesiyle oluşur. Günümüzde hangi moleküler mekanizmaların tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı net olarak açıklanamamaktadır.Tiroid nodülü TSH artışı ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerin uyarısı ile oluştuğu kabul gören hipotezlerden biridir. TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır.Genetik mutasyonlar, kalıtsal faktörler ve guatrojenler folikül hücrelerinin

intrensek veya anormal büyüme potansiyeline etki ederek nodüler büyümeyi hızlandırır (20-22).

Tiroid nodülleşmesini uyaran mekanizmalardan biri de tiroid içerisinde foliküler nekroz ve kanama sonucu fibröz doku oluşumudur. Nodül oluşumu oksidatif hasarla gelişebilen somatik mutasyonlar sonucu da oluşabilir. Tiroid folikül hücresinde gelişebileceği bilinen somatik mutasyonları Ras onkogeni, guanin nükleotid proteinleri ve TSH reseptör geni mutasyonları oluşturabilir (21,23).

2.4. Tiroid Nodüllerinde Klinik

Öykü ve fizik muayenede lokal bası belirtilerine, malignite kriterlerine dikkat etmek gerekir. Tiroid nodülleri genellikle herhangi bir belirti ve bulguya yol açmazlar. Az sayıda hastada ses kısıklığı veya yutma güçlüğü görülür. Nodülün benign veya malign olduğuna klinik olarak karar vermek zordur. Erkek hastalar, 20 yaşın altı-50 yaşın üstündeki hastalar, çok sert, 4 cm'den büyük, hızlı büyüyen nodüller, ailede medüller tiroid kanseri(MEN), çocuklukta baş ve boyuna radyasyon uygulaması anamnezi ve çevre dokulara fiksasyon gibi invazyon belirtileri olanlarda malignite olasılığı daha yüksektir(16-19). Özellikle çocuk yaşlarda baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise, hücre replikasyon mekanizmasının zarar görmesi sonucu daha fazla risk artmaktadır (29).

Tiroid nodüllerinde benign malign ayırımını yapmak için ayırıcı tanının da yapılması önemlidir.Aşağıdaki tabloda tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısından bahsedilmektedir.(Tablo 1).

Tablo 1: Tiroid nodüllerinde ayırıcı tanı (24)

Benign	Malign
-Benign nodüler guatr	-Papiller karsinom
-Fokal tiroiditler	-Foliküler karsinom
-Kist (kolloid, basit veya hemorajik)	-Hurthle hücreli karsinom
-Foliküler adenom	-Medüller karsinom
(makro veya mikrofoliküler)	-Anaplastik karsinom
	-Primer tiroid lenfom
	-Metastatik karsinom (meme ve böbrek)
	-Nadir primer maligniteler (Sarkom, teratom)

2.5. Laboratuvar Değerlendirme

2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezi insan organizmasında metabolizma hızı üzerine büyük etkisi olan iki hormon olan T4 ve T3 ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid hormonlarının ana yapısı iyottur. Tiroid follikülleri tarafından sentezlenen tiroglobulin içerisinde diiodotirozin (DIT) ve monoiodotirozin (MIT) denilen tirozin rezidülerinin birleşmesi sonucu T4 ve T3 hormonları sentezlenir. Tiroid bezi başlıca T4, az miktarda da T3 sentezler, aktif form olan dolaşan T3'ün önemli bir kısmı T4'ün periferik deiyodinizasyonundan kaynaklanır. Tiroid hormon salınımı başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilir (17,30) TSH ise hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) kontrolü altındadır .

TSH ölçümü hastanın tiroid fonksiyonlarını göstermesinin yanında malignite riski açısından da fikir verir. Boelaert ve arkadaşları 1000'in üzerinde hasta ile yaptıkları bir çalışmada, TSH yükseldikçe hastada tiroid kanseri görülme sıklığının arttığını göstermişlerdir. TSH < 0.4 mIU/L olan hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı %5'in altındayken, TSH yükseldikçe bu oran da yükselmekte, TSH > 5.5 mIU/L olduğunda neredeyse %30'a ulaşmaktadır (6).

2.5.2. Tiroid Otoantikorları

Tiroid dokusunun kendi antijenine karşı gelişen otoantikörlerin ölçümü tiroid hastalığının otoimmün yapısı hakkında bilgi vericidir. En sık kullanılanlar antitiroglobulin (Anti-Tg) ve antitiroid peroksidaz antikörleri (Anti-TPO)'dır. Anti-Tg otoimmün tiroiditlerde % 60-70, Graves hastalığında ise % 20-40 oranında saptanmaktadır. Anti-TPO ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (31).

Anti-Tg pozitifliği nontoksik nodüler guatrda % 5-50, tiroid kanserinde ise % 20 bildirilmiştir. Anti-TPO, nodüler guatrda % 2-8, tiroid kanserinde ise % 6-20 oranında pozitif saptanmıştır. (32,33).

2.5.3. Tiroglobulin

Tiroid nodüllerinin tanısında, Tiroglobulin (Tg) ölçümü rutin bakılması önerilen bir tetkik değildir (34). Diferansiye tiroid kanserlerinde tümör markırı olarak kullanılmaktadır. Ancak TİİAB'ni takiben, subakut ve kronik tiroidit, graves hastalığı, gebelik, hatta sert bir palpasyondan sonra bile artabilir. Bu sebeple maligniteye özgü değildir. Fakat malignite tesbit edilip , cerrahi ve Radyoaktif İyot (RAI) ablasyon tedavisi sonrası Tg seviyesi düşürülmüş ve T4 ile süpresyon tedavisi alan hastada Tg saptanabilir düzeyde olması nüks veya metastaz geliştiğini gösterebilir. Ancak subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda ve supresif dozda L-tiroksin alan kişilerde Tg tayininin değeri sınırlıdır (35,36).

2.5.4. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Medüller tiroid karsinomunda (MTK) kullanılan tümör belirleyicidir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir (37). Serum kalsitonin normal düzeyi <10 pikogram/mililitre (pg/ml) dir. 10-100 pg/ml arasında olan değerler ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir. Serum kalsitonin düzeyi >100 pg/ml olanlarda MTK olasılığı yüksektir. Risk altındaki aile bireylerini

belirlemede ileri tetkik olarak moleküler ve immünohistokimyasal yöntemlere başvurmak gerekebilir. Günümüzde bilinen en geçerli moleküler yöntem MTK'nin değerlendirilmesinde başvurulan Ret protoonkogen mutasyonunun belirlenmesidir (38).

2.6. Tiroid Bezinin Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.6.1. Direkt Grafi

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan basit, ucuz ,fakat fazla tanı değeri olmayan bir yöntemdir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun grafilerinde veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürülebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anestezi hem de cerrah için yol gösterici olabilir (39).

2.6.2. Ultrasonografi

Günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en değerli ve ilk uygulanması gereken yöntem tiroid USG'dir.USG kolay ulaşılabilmesi,kolay yapılabilmesi, noninvaziv olması, düşük maliyetli ve tanı için yol gösterici olması açısından önemli bir inceleme yöntemidir.Tek dezavantajı yapan kişiye bağımlı olmasıdır.

USG ile nodülün yapısı (kistik, solid veya karışık), ekojenitesi, nodülün etrafında ince bir halka olarak tanımlanan ve çoğunlukla benign nodül belirtisi sayılan halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı, nodül sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgiler elde edilir.Nodülün tek veya çok sayıda olduğu USG ile kolayca anlaşılır. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin, %30-40 vakada çoğul olduğu görülmüştür (25,26).

Palpabl nodüller için; nodülün USG karakteristiklerinin belirlenmesi, karışık yapıdaki (solid ve kistik komponentleri olan) nodüllerde TİİAB gereken bölgenin seçilmesi, eşlik eden nonpalpabl nodüllerin saptanması ve Multi Nodüler Guatr (MNG) 'lı hastalarda

TİİAB gerekli nodülün seçimi açısından önemlidir. Fizik muayenede saptanamayan nonpalpabl nodüllerin tespiti, bunlardan TİİAB gerektirenlerin belirlenmesi ve bunlara TİİAB uygulanması sırasında tiroid USG yardımcıdır (40).

Tiroid USG'de saptanan bazı bulgular nodülün malign olma riski yönünden klinisyene bilgi verir. Solid, hipoekojen, kenarları düzensiz, etrafında halosu olmayan, içerisinde mikrokalsifikasyonlar bulunduran ve nodül içi kanlanmanın artmış olarak izlendiği nodüller malignite yönünden yüksek risklidir. Bunların dışında; nodülün tiroid bez kapsülünü geçmesi, pretiroid kas invazyonu, rekürren laringeal sinir infiltrasyonu ve atipik lenf nodu varlığı diğer malignite düşündürülen bulgulardır (41,42). Tiroid nodüllerinde malignite yönünden risk faktörü olan klinik, fizik muayene ne USG özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir(24).

Tablo 2: Tiroid Nodülünde malignite risk faktörleri

Klinik	Fizik Bulgu	Sonografik Özellikler
Ailede tiroid kanser hikayesi (özellikle medüller) Baş-boyun radyasyon hikayesi Hızlı büyüyen kitle	Sert kıvam Çevre dokulara fiksasyon Ses kısıklığı (vokal kord paralizisi) Bölgesel Lenfadenopati Bası bulguları (disfaji, dispne, öksürük)	Büyük nodül (>4 cm) Mikrokalsifikasyon İntranoduler hipervaskularite Hipoekojenite Düzensiz sınıır Halo olmaması Bölgesel Lenfadenopati Sert nodul

Malignite için spesifik olmakla birlikte sensitif olmayan şüpheli servikal lenfadenopati dışında, hiçbir sonografik bulgu tek başına veya birlikte tüm malign nodülleri saptamaya yeterli değildir.

Bazı sonografik görünümler de benign nodüller için ileri derecede tanı koydurucu olabilir. Nadir görülen tamamen kistik bir nodül (tüm nodüllerin $\%2$'si) büyük

ihtimalle malign değildir. Buna ek olarak nodül hacminin yarısından fazlasının multipl mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanan süngerimsi görünüm %99.7 oranında benign tiroid nodülünü işaret eder (43).

2.6.2.1 Ultrasonografik özellikler:

-Ekojenite: Kendisini çevreleyen tiroid parankimi ile karşılaştırıldığında azalmış ekojenitenin görülmesi hipoekoik görüntü olarak değerlendirilir. Malign nodüllerin çoğu hipoekoik olmasına rağmen, benign nodüllerde hipoekoik olabilmektedir. Hipoekojenite malign nodüller için % 92-94 spesifiteye sahiptir (44). Hipoekojenite malignite yönünden %80 duyarlılık, %45 özgüllüğe sahiptir. (45). Hiperekoik lezyonlarda büyük ihtimalle benignidir.

-Periferal halo: Nodül ve daha hipoekoik olan tiroid dokusu arası alanı gösterir.Halo varlığı nodülün benign olduğunu düşündürür. Fakat nadir de olsa malignitelere de halo saptanabilir. Malignite ile ilişkili halo daha kalın olarak izlenir (46). Halo benign nodüllerin %60-%80'inde, malign nodüllerin ise %15'inde bulunmaktadır (47,48).

-Kalsifikasyon: Kalsifikasyonlar hem benign hem de malign nodüllerde görülebilir.USG'de tiroid nodüllerinde kaba ve mikrokalsifikasyonlar görülebilir. Mikrokalsifikasyonlar akustik gölgelenme göstermeyen, hiperekoik noktalar olup psammoma cisimlerini gösterdikleri düşünülür.Papiller tiroid kanserleri için patognomoniktir. Tiroid nodüllerindeki mikrokalsifikasyon kanser açısından risk taşımaktadır. Mikrokalsifikasyon malignite için % 86-95 özgüllük, %42-94 pozitif prediktif değere sahiptir (44).Tiroid nodüllerinin değişik sonografik özellikleri üzerinde yapılan bir çok çalışmada mikrokalsifikasyonların malignite açısından en yüksek doğruluk oranına (%76), spesifiteye (%93) ve pozitif prediktif değere (%70) sahip olduğu saptanmıştır.Ancak sensitivitesi düşük olduğu tesbit edilmiştir(%36). (49,50).

-Nodül boyutu: Benign nodül ile malign nodül ayırımında nodül boyutu yararsızdır. Bir nodüldeki kanser riski nodül boyutundan bağımsızdır.(46).

-Nodül İç Yapısı : Nodüller solid, kistik veya karışık olarak adlandırılır. Saf kistik nodüller oldukça nadirdir, benzer şekilde birçok solid nodül kistik bileşen içerir (46). Tiroid nodüllerinde mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir. %50'ye varan oranlar rapor edilmiştir (51).

-Nodül Şekli : Benign tiroid nodülleri keskin ve iyi sınırlı, malign nodüller ise düzensiz yada kötü sınırlı olma eğilimindedir. Ancak bu genelleme dışında kalan bir çok nodül de saptanmıştır (52). İlk olarak Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan bu zamana kadar benign nodül yada malign nodül ayırımında nodül şekli önem kazanmıştır. Malign nodüllerde görülen düzensiz şekil benign fokal tiroiditlerde de görülebilir (44).

-Vaskülarizasyon: Doppler akım ölçümü tiroid nodüllerinde kanser tesbiti açısından değerlidir. Malign nodüllerin çok büyük bir kısmında intranodüler kan akımı tesbit edilmiştir. Ancak kanser açısından spesifik akım paternini gösteren bir çalışma yoktur(53). Geçmiş yıllarda hiperplastik, guatröz ve adenomatöz nodüllerin %80-95'inin periferel vaskülarite gösterdiği, tiroid malignitelerinin ise %70-90'ının periferel komponenti olan yada olmayan internal vaskülarite gösterdiği bulunmuştur (54-57).

-Metastatik servikal lenf nodu: Servikal lenf nodları USG'de daha yuvarlak ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülür(58). USG'de malign özellikte lenfadenopatilerin izlenmesi durumunda hem nodül hem de lenfadenopatiden İİAB yapılmalıdır.

2.6.3. Renkli Doppler USG

Tiroid nodülleri USG'de kanlanma özelliklerine göre üç tipe ayrılır. Tip 1; nodül içerisinde kanlanma görülmez. Tip 2; perinodüler kanlanma izlenir. Tip 3; intranodüler kanlanma izlenir. Özellikle internal vaskülaritesi artmış olarak izlenen nodüller tiroid kanseri yönünden risk taşır.(40)

2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerine tiroid hastalıkları tanısında çok fazla gereksinim duyulmaz. Retrosternal guatr olgularında tanı için

kullanılabilir.Malign dokunun mediastinal veya bölgesel yayılımı, invazyonları, lenfatik yayılımı ile akciğer ve karaciğer metastazlarını araştırmak için de gerek duyulabilir.(19).

2.6.5. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid Sintigrafisi, benign-malign ayırımında kullanılmamakta, USG ve TİİAB gibi tanısal testlere yardımcı olmaktadır. Tiroid sintigrafisi nodül fonksiyonu hakkında bilgi verir.Sintigrafide hipoaktif nodül görünümünün tiroid kanseri açısından duyarlılığı yüksek (% 85–90), ancak özgüllüğü oldukça düşüktür (% 5–10). Sintigrafi çekimi; serum TSH düzeyi düşük ve nodül mevcutsa ya da sitoloji foliküler neoplazi veya şüpheli olarak yorumlanmışsa (Sıcak-ılık nodülün tespiti ile kanserden uzaklaşılabilir.) önerilmektedir (59).

2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) :

Tiroid nodülünde ilk yapılması gereken testler olan TSH ve tiroid USG sonucunda malignite şüphesi olan hastalara bir sonraki basamakta TİİAB uygulanır.Kolay, ucuz ve komplikasyonları az olan bir yöntemdir.TİİAB tiroid nodüllerinin operasyon öncesi değerlendirilmesi için en önemli testtir.Malignite tespit edildiğinde operasyon sırasında yapılan frozen veya sonradan yapılması gereken tamamlayıcı tiroidektomiye gerek duyulmadan tek operasyonla total tiroidektomi yapılmasına olanak sağlar. 10 milimetre (mm) ve üzeri solid komponenti olan tüm nodüllere en az bir kez uygulanmalıdır. Tiroid USG'de veya hastanın öyküsünde malignite yönünden şüpheli bulguların varlığında ve takiplerde büyüme gösteren nodüllerde de uygulanmalıdır. Takiplerde nodül hacminde %50'lik artış olması veya ölçülen üç çaptan ikisinde %20'den daha fazla veya en az 2 mm üzeri artış izlenmesi nodülde büyüme olarak yorumlanır (60).

Biyopsi yapılması önerilen tiroid nodülleri:

- Solid: Hipoekoik > 1 cm , >5 mm risk grubunda hasta, şüpheli USG bulguları olanlar
- İzo-hiperekoik: 1–1,5 cm boyutundaki nodüller
- Karışık veya süngerimsi: > 1,5–2 cm boyutundaki nodüller
- Multinodüler: En büyük nodül ve USG'de şüpheli diğer nodüllerdir.

Erişkinlerde sıcak nodüllere, saf kistik nodüllere ve bir santimetreden küçük nodüllere biyopsi önerilmemektedir. 1 cm.den küçük nodüllerde TİİAB düşünülmesi için malignite açısından yüksek risk taşıması gereklidir (Tablo 2). PET-CT ile saptanan nodüller ve yüksek kalsitonin düzeyi saptananlarda nodül boyutu ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır(24). Risk faktörü olmasa da yine ultrasonografik olarak maligniteyi düşündüren iki veya daha fazla şüpheli USG özelliklerine sahip nodülü olanlarda da boyut 1 cm'den küçük olsada biyopsi yapılır. (24,43).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yaparken 20-27 Gauge(G) (genellikle 25 G), dış çapı 0,4-0,9 mm olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik olarak incelemesine olanak sağlar.Lokal anesteziye gerek yoktur. Bu sayede biyopsi alma süresi kısalır, küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar ve cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur (61,62).Uygulamanın önemli sayılabilecek komplikasyonu yoktur.TİİAB'den sonra gereksiz tiroid operasyonu sayısı azalmış, bu nedenle de operasyon sonrası kanser saptanma oranı artmıştır (9).

Günümüzde TİİAB sonuçlarının sitopatolojik değerlendirilmesinde; endokrinologlar, cerrahlar ve sitopatologlar tarafından birlikte hazırlanan "Bethesda Sistemi" kullanılmaktadır.(Tablo 3). Bu sistemde biyopsi sonuçları altı tanısal kategoriye ayrılmıştır.

Tablo 3 :Tiroid Sitopatolojisini Raporlamada Bethesda Sınıflama Sistemi (63)

<p>I- Tanı için yetersiz Sadece kist sıvısı Aselüler spesmen Diğer (yoğun kanama, pıhtı artefaktı, vb.)</p>
<p>II- Benign Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, koloidal nodül, vb.) Lenfositik (Hashimoto) tiroidit ile uyumlu Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu Diğer</p>
<p>III- Önemi belirlenemeyen atipi ya da önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (AUS/FLUS)</p>
<p>IV- Folliküler neoplazm ya da Folliküler neoplazm için şüpheli Hürthle hücreli (Onkositik) tip ise belirtilmeli</p>
<p>V- Malignite için şüpheli Papiller karsinom için şüpheli Medüller karsinom için şüpheli Metastatik karsinom için şüpheli Lenfoma için şüpheli Diğer</p>
<p>VI- Malign Papiller tiroid karsinomu Az differansiye karsinom Medüller tiroid karsinomu Andifferansiye (Anaplastik) karsinom Skvamöz hücreli karsinom Mikst özellikleri olan karsinom (belirtin) Metastatik karsinom Non-Hodgkin lenfoma Diğer</p>

Bethesda sistemine göre sınıflandırılan tiroid nodüllerinin malignite riski ve tedavi seçenekleri tablo 4 'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Sitolojik Tanı, Malignite Riski ve Tedavi Seçenekleri (64)

Sitolojik tanı	Malignite Riski (%)	Tedavi seçenekleri
1. Yetersiz /nondiagnostik	1-4	İİAB tekrarı
2. Benign	0-3	İzle
3. Önemi belirsiz atipi veya -Önemi belirsiz foliküler lezyon	5-15	İİAB tekrarı
4. Foliküler neoplazi veya -Foliküler Neoplazi şüphesi	15-30	Lobektomi
5. Malignite şüphesi	60-75	Lobektomi veya Total tiroidektomi
6. Malign	97-99	Total tiroidektomi

Şüpheli sitoloji sonuçlarının USG özellikleri cerrahi planlamada yararlıdır.USG bulguları benign olan sonuçları işaret ediyorsa intraoperatif frozen gereklidir.Eğer USG bulguları da şüpheli ise hasta bilgilendirilip operasyona yönlendirilmelidir(65).

Tiroid İİAB'de en önemli problem elde edilen aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olmasıdır. Literatürde çeşitli yayınlarda, farklı oranlarda belirtilmesine rağmen yetersiz materyal gelme oranı yaklaşık %10-20 olarak belirtilmektedir (66,67). Yetersiz örneklemede klinik şüpheyeye göre 1-3 ay sonra İİAB tekrarlanmalıdır. Yeterli sitopatolojik yorum yapılabilmesi için her birinde 10–15 tiroisit olan en az 6 tiroisit gurubu olmalıdır.(68).

İİAB'de bir diğer ana sorun yalancı negatiflik durumu olup, kısaca malign lezyonun atlanması olarak tanımlanır. Bu oran literatürde % 1-11 arasındadır. Deneyimli merkezlerde bu oran % 2'nin altındadır (69). Genel olarak yalancı negatiflik tablo 5 'deki nedenlere bağlıdır (61).

Tablo 5: TİİAB yalancı negatif nedenleri:

I) Biopsi yapılırken yapılan hatalar:	
a) Nodülden yetersiz materyal alınması:	1) Hastanın pozisyonu ve kitlenin immobilizasyonunda yapılan hatalar sonucu nodüle ulaşamaması 2) Yetersiz negatif basınç uygulanması ve/veya iğnenin uzun eksenini boyunca yapılan hareketlerin yetersiz olması
b) Hücreden fakir materyal alınması:	1) Tiroid bezinde bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak görülen sıvının, solit dokudan alınan materyali dilüe etmesi 2) Materyalde pıhtı kalıntıları bulunması 3) Materyalin aspirasyonundan sonra hazırlanmasında yapılan hatalar
II) Materyalin sitopatolojik yorumunda yapılan hatalar:	
a) Deneyimsiz sitopatoloğun yorum hataları	
b) Çeşitli merkezlerdeki TİİAB patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olması	
c) Aspire edilen materyalin malignite teşhisi için yeterli ayrıntıya sahip olmaması	
III) Tümörün kendisine bağlı nedenler:	
a) Tümörün kistik yapıda olması ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmaması	
b) Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumu	
c) Tümör lenfositten zengin olması ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konulması	
d) Tümörde hemorajik nekroz sonucu malign hücreler kan ile dilüe olması	

TİİAB'de yalancı pozitiflik ise (benign olan nodülün biyopsisinin malign, şüpheli yada yetersiz çıkma olasılığı) %1- 7 ortalama %5 arasındadır (60,69).

Yöntemin sensitivitesi için %85-100, spesifitesi için %47-100 arası değişen rakamlar bildirilmiştir (70-72).

Tiroid nodüllerinden İİAB ile papiller, medüller ve anaplastik karsinom tanınırken, folliküler karsinom tanısı konamaz. Folliküler karsinom tanısı için vasküler veya kapsül invazyonu gösterilmelidir. İİAB materyalinde ise bunların görülmesi mümkün değildir ve materyal 'folliküler neoplazm' olarak tanımlanır. Folliküler neoplazm olarak tanımlanan nodüller malignite yönünden şüpheli gruba girenlerdir. Bu hastalarda cerrahi tedavi önerilir. Bu gereksiz operasyonları önlemek için folliküler neoplazm veya malignite yönünden şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde benign-malign ayrımı için sitopatologlar immünohistokimyasal ve genetik belirteçler kullanmaktadır (69).

İİAB sitoloji raporunda foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm şüphesi biyopsilerin % 6 -12'sini oluşturur.(73,74). Bir nodülün İİAB raporunda foliküler neoplazm olduğu bildirildiğinde, onun % 70 -85 bir foliküler adenom olma şansı veya %15 -30 malign olma riski vardır (75,76).

2.8. Tiroidin Nodüler Hastalıkları

Benign ve malign olmak üzere iki grupta incelenirler.

2.8.1. Benign Tiroid Nodülleri

İİAB gerçekleştirilen tiroid nodüllerinin yaklaşık %60-70'inin benign olduğu bildirilmiştir ve en yaygın benign foliküler nodül veya tiroidit olarak rapor edilmiştir. Bu nodüller için klinik izlem önerilir. Benign nodüllerin malignite riski %0-3 olarak bildirilmiştir. Başlı bulguları olmadığı sürece cerrahi girişim gerekli değildir (73,74,76).

Benign tiroid lezyonlarından olan adenomlar kapsüllüdürler. Neoplazm dokusu kapsülü infiltre etmemiştir. Etyolojileri hususunda kesin bilgi yoktur. Tiroid hormonu

verildiğinde adenomanın küçülmesinden dolayı TSH'nın adenom oluşmasında ve büyümesinde etkili olduğu tahmin edilmektedir. Patolojik anatomik olarak papiller, foliküler ve Hurthle hücreli adenomalar olarak sınıflandırılırlar (77).

Benign nodüler tiroidi olan hastalarda rutin levotiroksin (LT4) tedavisi tavsiye edilmez (78). Benign nodüllerde cerrahi endikasyonları; şüpheli USG özellikleri, lokal bası bulgusu olan büyük guatr olması, sürekli büyüyen nodül, radyasyona maruz kalmış bireyde multinodüler guatr varlığı veya kozmetik nedenlerdir. Tek nodül varsa lobektomi ve istmusektomi yapılmalı, multinodüler guatrda ise total veya totale yakın tiroidektomi tercih edilmelidir (24).

2.8.2. Malign Tiroid nodülleri

Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içinde en sık görülenlerdir (79). İİAB yapılan nodüllerin %3-7 malign, %3-5 malignite şüphesi olduğu tesbit edilmiştir (73,74). Diferansiye tiroid kanserleri daha genç yaşlarda görülür ve daha selim bir seyir izlerler. Kötü diferansiye kanserler ileri yaşlarda görülürler ve daha malign bir seyir izlerler. Ayrıca, diferansiyasyon bozuldukça daha çok uzak metastaz ve lenf nodu metastazı görülür (80). Tiroid kanseri etyolojisinde; intrinsik hormon üretiminde rol oynayan proteinlerde genetik anormallikler, çevresel guatrojenler, tiroid hücrelerindeki selüler heterojenite, iyot eksikliği, sigara kullanımı, infeksiyonlar, ilaçlar, radyasyona maruziyet, lenfositik tiroidit, hormonal nedenler, aile öyküsü ve selenyum eksikliği gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (81-83)

2.8.2.1.Papiller Karsinom:

En sık görüleni papiller tiroid karsinomlardır (PTK). Tüm primer tiroid malignitelerinin % 80 'ini oluşturmaktadır(75,76). İİAB papiller karsinom tanısı konulduğunda, total tiroidektomi ve/veya cerrahiyi takip eden radyoaktif iyot ablasyonu yapılır.Papiller karsinomun prognozu genellikle çok iyidir. 10 yıllık sağkalım oranı % 93' dür. (75). Papiller kanserler genellikle kapsüllü değildirler. Her yaşta görülebilir ama çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık rastlanır. Yaşlılarda nadiren anaplastik tipe dönüşebilir

(84,85). PTK USG'de genellikle solid veya predominant solid ve hipoekoik olup, sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve artmış nodüler vaskülariteye sahiptir. Kolloidden ayırt etmek güç olsa da, eğer varsa, mikrokalsifikasyonlar PTK için oldukça spesifikdir (43).

2.8.2.2.Foliküler Karsinom:

Tiroid kanserlerinin değişik kaynaklara göre % 11-35'ini oluştururlar (84-86). Çoğu kez kapsüllüdürler ve mikroskopide kapsül veya vasküler invazyon veya her ikisi birden görülür (69). Papiller karsinomahlılara göre daha yaşlı hastalarda sık rastlanır. En sık 40-50 yaş grubunda görülür. Kadınlarda 2-3 kat fazladır. Hurthle hücreli karsinoma foliküler kanserin bir varyantıdır (85). Foliküler tiroid kanseri USG'de izo veya hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez. 2 cm.nin altındaki foliküler kanserlerde metastaz yoktur (43).

Foliküler karsinomun 2 varyantı bulunmaktadır (87). Minimal invaziv foliküler karsinom; iyi sınırlıdır, kapsüler ve vasküler minimal invazyon sadece histolojik olarak saptanabilmektedir.Olguların %5-10'unda metastaz görülmektedir.Belirgin invaziv foliküler karsinom; kötü sınırlıdır, vasküler ve komşu tiroid dokusuna invazyon daha kolay gösterilebilmektedir. Olguların %20-40'ında metastaz görülmektedir. Metastaz genellikle hematojen yolla olmaktadır (88,89). İnvaziv foliküler karsinomun primer tedavisi total tiroidektomi ve/veya daha sonra radyoaktif iyot ablasyon tedavisidir.Minimal invaziv kanser için alternatif primer tedavi lobektomi ve istmusektomidir.Foliküler karsinom için prognoz genellikle iyidir. 10 yıllık sağkalım %85' dir (75).

Hurtle hücreli karsinom primer tiroid karsinomlarının %3 ünü oluşturur .Tedavisi foliküler karsinoma benzerdir.Hurthle hücreli karsinom için prognoz foliküler karsinomdan daha kötüdür. 10 yıllık sağkalım% 76 oranındadır.(75).

2.8.2.3. Medüller Karsinom:

Tüm primer tiroid malignitelerinin %4 'ünü oluşturur. Çoğunlukla 50 yaşın üstündeki kişilerde görülür. Kadın ve erkekte görülme oranı eşittir. Medüller karsinom parafoliküler hücrelerden kaynaklanır ve kalsitonin salgılar. Vakaların % 20'si aileseldir. Multipl endokrin neoplazi tipi 2a en yaygın ailesel durumdur ve hipertansiyon, hiperkalsemi tablosu ile karşımıza çıkabilir. Hematolojik ve lenfatik yolla yayılırlar. (75,85).

USG'de görünümü genellikle papiller karsinoma benzer ve çoğunlukla hipoekoik solid kitle şeklindedir. Genellikle kalsifikasyonlar vardır. Kalsifikasyonlar papiller karsinomada görülen tipik mikrokalsifikasyonlardan ziyade kaba kalsifikasyonlar şeklinde olma eğilimindedir (90). Primer tedavisi genellikle total tiroidektomidir. (76). 10 yıllık sağkalım oranı %75 'dir. (75).

2.8.2.4. Anaplastik Karsinom :

Tüm primer tiroid malignitelerinin % 2'sini oluşturur ve kötü prognozludur, ortalama sağ kalım 5 aydır (76). Hastalar 50 yaşın üstündedirler. Kadın ve erkekte görülme oranı eşit gibidir. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür. Uzak metastazları çok sıktır. Tümörün kıvamı serttir. Lenfadenopati bulunabilir (85). USG'de çevre kas ve boyun damarlarını invaze eden hipoekoik kitle şeklinde görülür (91).

2.8.2.5. Lenfoma

Tiroid lenfoması primer olarak non-Hodgkin tiptir. Tümör tüm tiroid malignensilerinin %4'ünü oluşturur ve yaşlı kadınlarda görülür. Klinik olarak hastalar boyun bölgesinde hızla büyüyen bir kitle nedeni ile doktora başvururlar. Olguların %70-80'i kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto hastalığı) zemininde gelişir (10,91).

USG'de lenfomanın sonografik görünümü nonvasküler, hipoekoik ve lobule kitle şeklindedir. Tümörün içinde geniş kistik nekroz alanları bulunabilir. Komşu tiroid parankimi kronik tiroidite sekonder heterojen görünümde olabilir (10).

2.9. D Vitamininin Değerlendirilmesi ve Tiroid Kanseri ile İlişkisi

Ultraviyole ışınların etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol yapılır (92). Kolekalsiferol karaciğerde metabolize edilerek 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)D3), daha sonrada böbrekte metabolize edilerek D vitaminin bilinen en aktif metaboliti olan 1-25-dihidroksikolekalsiferol'e (1-25(OH)2D3) dönüşür. Aktif D vitaminin esas görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak Parathormon (PTH) ile birlikte vücudun kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamaktır. D vitamini yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 iken, D vitamini varlığında %30-80'e çıkar (93).

Endojen vitamin D seviyesi, serum 25(OH)D3 seviyesine göre belirlenmektedir. 25(OH)D3 düzeyi, vitamin D eksikliği ve yetersizliğini tanımlamak için en iyi göstergedir (94-97). Serum 25(OH)D3 <10 ng/ml ise ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml ise D vitamini yetmezliği ve >30 ng/ml ise yeterli olarak kabul edilmektedir (98).

Son yıllarda yapılan araştırmalarla insan vücudunda 30 kadar değişik hücre ve dokuda D vitamini reseptörlerinin (VDR) olduğu tesbit edilmiştir (99). D vitamininin hücreler üzerindeki antiproliferatif etkileri olması nedeniyle D vitamini eksikliği tiroid kanseri için bir risk faktörüdür (100-105).

Roskies ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada tiroid kanseri şüphesi ile opere edilen 212 hasta ele alındı. Bu hastaları preoperatif 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini eksik olan ve D vitamini yeterli olan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların postoperatif patoloji sonuçları incelendiğinde D vitamini eksikliği olan grubun %75'inde (9/12) diferansiye tiroid kanseri saptanırken, D vitamini yeterli grubun %37,5'inde (33/88) diferansiye tiroid kanseri saptandı. Bu çalışmaya dayanarak D vitamini eksikliğinin tiroid kanseri gelişiminde değiştirilebilir bir risk faktörü olabileceğini iddia edildi (105).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmamız Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun onayı alınarak yapıldı.

3.1.Hastalar

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniği ve İç hastalıkları polikliniklerinde Kasım 2012 – Kasım 2014 tarihleri arasında izlenen 17-83 yaş arası, 225 nodüler tiroid hastası retrospektif olarak incelendi.Hastaların yaşı, cinsiyeti değerlendirilmeye alındı.

Bu 225 kişilik hasta grubuna endokrinoloji ve radyoloji bölümlerinde USG eşliğinde İİAB yapıldı.Hastaların USG sonuçları, Tiroid hormonları,Tiroid antikoları, D vitamini düzeyleri, TİİAB sitoloji sonuçları ve bu hasta grubundan operasyona yönlendirilenlerin cerrahi histopatoloji sonuçları karşılaştırıldı.

TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri normal referans sınırları içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi. TSH referans aralığının dışında olan hastalar TSH düzeyi düşük, sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek ise aşikar hipertiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidili kabul edildi. Yine TSH değeri yüksek olan hastalar sT3 ve sT4 düzeyleri düşük ise aşikar hipotiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipotiroidili kabul edildi.

Aynı hastada birden çok nodül varlığında, özellikle bir nodül belirtilmemişse en büyük boyutlu nodülden İİAB yapıldı. İİAB yapılacak nodülü seçerken boyut yanında malignite riski taşıyan, mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik, konturu düzensiz nodüller tercih edildi.

Malignite düşünülen tek bir özellik mevcut olan olgular şüpheli grup olarak sınıflandırıldı.Hiçbir şüpheli özellik olmayan olgular benign olarak sınıflandırıldı (12).

3.2. Klinik Yönetimde Kullanılan Tanı Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri

3.2.1. Tiroid USG

Tüm olgulara öncelikli olarak tiroid USG yapıldı. Toshiba marka AplioX6 model ultrason ve 12 MHz probe kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonda yatırılarak boyun ekstansiyona getirildi. Tiroid dokusunun yapısı, boyutu, nodül varlığı bakıldı. Tespit edilen tiroid nodüllerin parankim yapısı (solid, kistik, karışık), sayısı değerlendirildi ve kaydedildi.

Tiroid nodülleri; boyutu, ekojenitesi, kalsifikasyonu, vaskülaritesi, çevre düzeni, halo bulgusu açısından değerlendirildi. Her nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoekoik ve hiperekoik olarak isimlendirildi. Kalsifikasyonlar kaba ve mikro kalsifikasyonlar olarak sınıflandırıldı. Doppler incelemede vaskülarizasyon değerlendirildi, intranodüler ve periferik vaskülarizasyon olarak sınıflandırıldı. Nodülün üç boyutu ölçülerek en büyük çap belirlendi.

3.2.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

USG eşliğinde İİAB işlemi deneyimli endokrinolog ve radyolog tarafından Toshiba marka AplioX6 model ultrason ve 12 MHz probe kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar işlem için sırt üstü yatırılıp omuzlarının altına bir yastık yerleştirilerek boyun olabildiğince ekstansiyon haline getirildi. İşlem yapılacak bölge alkol ile temizlendi ve gazlı bez ile kurulandı. Herhangi bir lokal anestezi ajanı kullanılmadı. Ucuna 22 G iğne takılmış olan 10 cc'lik enjektör ile aspirasyon işlemi bir veya gerekli görüldüğünde iki kez uygulandı. Biyopsi materyalleri Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında değerlendirildi. Preparatlar May-Grunwald-Giemsa, Hemotoksilen - Eozin ve Periodic Acid Schiff boyaları ile boyanıp kapama malzemesi ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi. Artefakt içermeyen en az 10 hücreden oluşan en az 6 grup folikül hücresinin görülmesi yeterlilik kriteri olarak kabul edildi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları Bethesda Sistemine göre yetersiz, benign, önemi belirsiz atipik hücre ya da

önemi belirsiz foliküler lezyon, şüpheli foliküler neoplazm ya da foliküler neoplazm, şüpheli malignite ve malignite olmak üzere 6 grupta incelendi.

3.2.3. Serum sT3, sT4, TSH, Anti-TPO, Anti-Tg ve 25(OH)D3 Düzeyleri

Tüm invitro analizler yapılırken TSH, sT3 ,sT4 ve 25(OH)D3 düzeyleri Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter DX1600 marka cihaz kullanılarak access immunoassay yöntemiyle çalışıldı. Anti-TPO ve Anti-Tg Cobas 4001 marka cihaz ile kemiluminesent immunassay yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Çalışılan parametrelerin referans aralığı ve birimi Tablo 6’da belirtildi.

Tablo 6. Parametrelerin Değerlendirilmesi

Parametreler	Referans aralığı	Birim
TSH	0,34-5,6	uIU/ml
sT3	2,5-3,9	Pg/ml
sT4	0,61-1,12	ng/dl
AntiTPO	0-34: negatif >34: pozitif	IU/ml
AntiTg	0-115: negatif >115: pozitif	IU/ml
Serum 25(OH)D3	<20:Eksik 20-30:Yetersiz 30-100:normal	ng/ml

3.2.4.İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak, kategorik yapıdaki verilere ait değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare ve Fisher kesin ki-kare, Fisher Freeman

Halton testleri ile incelenmiştir. Sayısal ölçümlerin normal dağılım dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından grupların (iki kategoriden oluşan) karşılaştırılmasında independent t testi (student t testi) , ortancaların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından grupların (ikiden fazla kategoriden oluşan) karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testlerinden yararlanılmıştır. Araştırmada kullanılan yöntemlerin gold standart test olarak bilinen biyopsi sonuçları ile karşılaştırmak amacıyla duyarlılık, seçicilik, yanlış pozitiflik ve negatiflik oranlarına bakılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Sperman ve Pearson korelasyon katsayıları ile araştırılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (PASW 18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 225 hastanın 189'u (% 84) kadın, 36'sı (% 16) erkek olduğu gözlemlendi (K/E: 5,2). Olguların yaşları 17-83 arasında değişmekte olup , tüm hastaların yaş ortalaması $49,66 \pm 12,63$ 'dür. Kadınların yaş ortalaması $48,90 \pm 12,797$, erkeklerin yaş ortalaması $53,64 \pm 11,095$ olarak saptandı.Kadın ve erkekler arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş ve p değeri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde erkeklerin yaş ortalaması kadınlardan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p=0,039$).Hastaların demografik özellikleri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

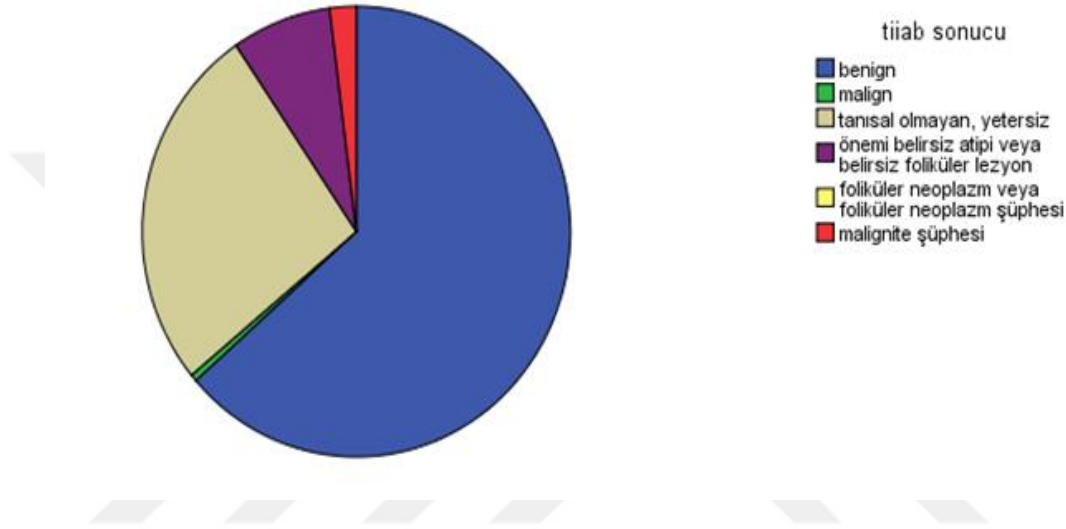
		Sayı	%	Yaş ortalaması
Cinsiyet	Erkek	36	16	$48,90 \pm 12,797$
	Kadın	189	84	$53,64 \pm 11,095$
Total		225	100	$49,66 \pm 12,63$

Çalışmaya dahil edilen olguların çoğu (% 79) ötiroiddir. Olguların antikor durumları incelendiğinde Anti-TPO %22,9 , Anti-Tg %22,3 pozitif saptandığı gözlemlendi. Nodül boyutu ile Anti-TPO değişkeni arasında anlamlı ilişki gözlenmezken ($p>0,05$), nodül boyutu arttıkça Anti-Tg değeri anlamlı derecede azalmaktaydı ve bu ilişki zayıf düzeydeydi ($r=-0,223$, $p=0,05$). AntiTPO ve Anti-Tg arasında pozitif korelasyon vardı.($r:0,606$, $p<0,001$).

Nodül boyutu ile TSH düzeyi karşılaştırıldı.Nodül boyutu ile TSH düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($r:-0,276$, $p<0,001$).

D vitamini 60 hastaya bakıldı.Bunların %76,6'sı eksik,%15,2'si yetersiz, %15,2'si normal olarak bulundu.

Çalışmaya alınan tiroid nodüllerin boyutları 5-61 mm arasında değişmekte olup ortalama boyut $19,47 \pm 10,32$ mm 'dir. Nodüllerin çoğunun boyutu 0,5-1,5 cm arasındadır. 14 olguda nodül boyutu 4 cm 'in üzerindedir.



Grafik 1: TİİAB sonuçları

Çalışmaya katılan tüm hastalara TİİAB yapıldı. TİİAB işlemi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Olguların %25,3'ünün TİİAB sonucu yetersiz olarak geldi. %63,6 olguda benign, % 2,7 olguda şüpheli malign, %0,4 olguda malign ve %0,4 olguda foliküler neoplazm veya şüpheli foliküler neoplazm ve %7,6 önemi belirsiz atipi veya belirsiz foliküler lezyon olarak rapor edildiği gözlemlendi (grafik 1). Şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli malignite grubunda yer alan olgular malign gruba alındığında TİİAB sonucu malign olan olguların oranı % 3,5 (8 /225) olarak gözlemlendi.

Erkek ve kadınlar arasında TİİAB dağılımları bakımından anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş ve p değeri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde, erkek ve kadınlarda tiaab dağılımları benzer çıkmıştır (p:0,214). Kadınlardaki malignite oranı %3,2 (6/189) , erkeklerdeki oran ise %5,6 (2/36) idi.

Nodül boyutları ile İİAB sonuçlarını karşılaştırdığımızda 4 cm ve üzerindeki boyutları olan hasta grubunda ve diğer nodül boyutlarında malignite lehine anlamlı fark tesbit edilmedi (p:0,593).Nodül boyutu ile yetersiz İİAB sonuçları arasında da herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (p:0,171).

Çalışmaya alınan olguların yaş, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikor değerleri ortalamaları bakımından biyopsi sonuçları arasında malignite lehine anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (her biri için $p>0,05$).

Hastaların USG özellikleri ile TİİAB sonuçları tablo 8 'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Hastaların USG özellikleri ile TİİAB sonuçlarının özeti:

		Sayı	%	TİİAB				P değeri
				Malign ve şüpheli		Benign ve diğer		
				Sayı	%	Sayı	%	
Yapısı	Solid	111	49,3	6	75	105	48,4	0,464
	Kistik	8	3,6	0	0	8	3,7	
	Karışık	106	47,1	2	25	104	47,9	
Sayısı	Tek nodül	88	39,1	5	62,5	83	38,2	0,268
	Multinodül	137	60,9	3	37,5	134	61,8	
Ekojenite	İzoekoik	89	39,7	3	37,5	86	39,8	0,640
	Hiperekoik	11	4,9	0	0	11	5,1	
	Hipoekoik	64	28,6	2	25	62	28,7	
	Karışık	39	17,4	1	12,5	38	17,6	
	Belirtilmemiş	21	9,4	2	25	19	8,8	
Kalsifikasyon	Yok	168	75,0	4	50	164	75,9	<0,001
	Kaba	32	14,3	1	12,5	31	14,4	
	Mikro	24	10,7	3	37,5	21	9,7	
Vaskülarite	Yok	186	83,4	6	75	180	83,7	0,394
	Periferik	18	8,1	1	12,5	17	7,9	
	İntranodüler	19	8,5	1	12,5	18	8,4	
Çevre düzeni	Düzenli	192	86,5	7	87,5	185	86,4	0,705
	Düzensiz	30	13,5	1	12,5	29	13,6	
Halo işareti	Halo var veya Belirtilmemiş	222	99,1	8	100	214	99,1	0,930
	Yok	2	0,9	0	0	2	0,9	

Tablo 8 incelendiğinde hastaların USG incelemesinde %49,3 solid, %3,6 kistik, %47,1 karışık yapıda izlendiği gözlemlendi. Malign ve malignite şüphesi olan grupta solid nodül görülme oranı %75 idi. Biyopsi sonucu ile nodül yapısı arasında malignite lehine anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Nodül ekojenitesine göre olguların %28,6'sı hipoekoik, %17,4'ü karışık ekojenite, %39,7'si izoekoik, %4,9'u hiperekoik olarak gözlemlendi. Olguların TİİAB sonuçları ile USG ekojeniteleri karşılaştırılmış aralarında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). TİİAB sonucunda malign ve malignite şüphesi olanların %37,5'inin (3/8) ekojenitesi izoekoik ve %25'inin ekojenitesi hipoekoiktir (2/8).

Nodül sayıları değerlendirildiğinde %39,1 tek nodül, %60,9 multinodül izlendiği gözlemlendi. Malign ve malignite şüphesi olan gruptaki hastaların %62,5'i tek nodül, %38,2'si multinodül, benign gruptaki hastaların %61,8'i multinodül, %37,5'i tek nodül olarak saptanmıştır. Biyopsi sonucu ile tek veya multibl nodül görülmesi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p:0,268$). Fakat malign grupta tek nodül oranı yüksektir.

Nodüllerin USG özelliklerinde kalsifikasyon olmayanlar (%75), vaskülarizasyon olmayanlar (%83,4) ve çevresi düzenli olanlar (%86,5) yüksek oranda bulundu. %10,7'sinde mikrokalsifikasyon, %8,5'inde intranodüler vaskülarizasyon ve %13,5'inde çevre düzensizliği mevcuttu.

TİİAB sonucunda malign ve malignite şüphesi olanların %37,5'inde mikrokalsifikasyon izlenmiştir. Malign ve malignite şüphesi olmayanlarda ise %75,9'unda kalsifikasyon izlenmemiştir. TİİAB sonuçları ile USG'deki kalsifikasyon oranları bakımından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, benign olan grupta mikrokalsifikasyon olma olasılığı anlamlı derecede düşük çıkmıştır. ($p<0,001$)

Biyopsi sonucu ile vaskülarite arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). TİİAB sonucunda malign ve malignite şüphesi olmayanlarda %83,7'sinde

vaskülarizasyon izlenmemişken, %12,5 intranodüler %12,5 periferik vaskülarizasyon gözlemlendi.

Malign ve malignite şüphesi olan grupta çevre düzensizliği oranı %12,5 dir. İİAB sonucunda malign ve malignite şüphesi olan grup ile diğer grupta çevre düzeni yapısı oranları benzerdir. Biyopsi sonucu ile çevre düzeni arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

Hastaların %0,9'unda halo işareti görülmemiştir. Biyopsi sonucu ile halo işareti arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir(p>0,05)

Tablo 9 .Olguların USG görüntüsü ile İİAB sonuçlarının karşılaştırılması

			İİAB		Total
			Malign ve Şüpheli	Benign ve Diğer	
Usg görüntüsü	Şüpheli	Sayı	6	121	127
		% usg	4,7	95,3	100
		% tiab	75	56	56,7
	Benign	Sayı	2	95	97
		% usg	2,1	97,9	100
		% tiab	25	44	43,3
Total		Sayı	8	216	224
		% usg	3,6	96,4	100
		% tiab	100	100	100

Tüm olguların ultrason görüntüsü değerlendirildiğinde (tablo 9) ve tek şüpheli USG görüntüsü olan olgular şüpheli gruba alındığında, %43,3 (97 hasta)'ünün benign görünümde , %56,7 (127 hasta)'sinin şüpheli görünümde olduğu tesbit edildi.

Olguların ultrason görüntüsü sonucu ile İİAB sonucu arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Ultrason sonucu benign olanların %72,2'sinin (70 kişi) tiab sonucunda benign

bulunmuştur.Ultrason görüntüsü şüpheli olanların %4,7 'si malign ve malignite şüphesi olarak bulunmuştur.USG görüntüsü benign olup TİİAB malign olan hastalar (2/97 %2,1) ve USG görüntüsü şüpheli olup TİİAB sonucu benign olan hastalarda(73/127, %57,5) mevcuttur.Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p:0,075).

Biyopsi sonucunda malign veya malignite şüphesi çıkanların %75'inin (6 kişi) USG tanısında şüpheli idi. Biyopsi sonucunda benign olanların %44'ünün (95 kişi) USG sonucu da benign olarak tesbit edilmiştir.USG değerlendirilmesinde benign grupta olanların %97,9 'u benign, şüpheli grupta olanların %95,3 'ü benign ,%4,7 'si malign ve malignite şüphesi olarak tesbit edilmiştir.

Tiroid nodüllerinin USG görüntüsü ile İİAB sonuçları karşılaştırıldığında duyarlılık %75, seçicilik %44, yanlış negatiflik %25, yanlış pozitiflik %56 , doğruluk %45, pozitif prediktif değer %4,7 ve negatif prediktif değer %97 olarak tesbit edildi.

Hastaların cerrahi histopatoloji sonucuna bakıldığında 225 olgunun 25'inin (%11,1) opere edildiği görülmektedir.Opere olan 25 olgunun cerrahi histopatoloji sonucu incelendiğinde 10'u malign (tüm olguların %4,44 'ü 10/225), 15'i benign (tüm olguların % 6,66'sı 15/225) olarak gözlemlendi.Tablo 10 'da USG özellikleri ile cerrahi histopatoloji sonuçları karşılaştırılmıştır.

Tablo 10 .USG özellikleri ile cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

USG özellikleri	Benign	Malign/ Şüpheli	p değeri
Benign	7 (%50)	2 (%20)	0,210
Şüpheli	7 (%50)	8 (%80)	0,210
Hipoekoik nodül	1 (%7,1)	3 (%30)	0,120
Mikrokalsifikasyon	2 (%14,3)	3 (%30)	0,777
Düzensiz sınır	0 (%0)	1 (%10)	0,417
Santral vaskülarite	0 (%0)	2 (%22,2)	0,047
Tek nodül	6 (%40)	4 (%40)	0,659
Multinodül	9 (%60)	6 (%60)	0,659

Çalışmamızda olguların nodüllerin hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, intranodüler vaskülarizasyon, düzensiz çevre, atipik lenf nodu ve halo yokluğu ile cerrahi histopatoloji sonuçlarının benign, malign olması açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

Çalışmaya katılan ve opere edilen olguların 5'inin tiroid USG'sinde mikrokalsifikasyon izlendi. Olguların cerrahi histopatoloji sonucuna baktığımızda 3'ü malign (% 30) , 2'si benign (% 14,3) olarak saptandı. Histopatoloji sonucu malign gelen hastaların patoloji sonuçları papiller karsinom olarak saptandığı gözlemlendi. Cerrahi histopatoloji sonucu malign olarak saptanan 10 hastanın tiroid USG'sini incelediğimizde %30'unda mikrokalsifikasyon izlendi. Çalışmaya katılan olgulardan tiroid USG'sindeki nodül görünümü hipoekoik izlenen 4 olgunun cerrahi histopatoloji sonucu 3 malign (%30), 1 benign (%7,1) olarak tesbit edildi.

Nodül sayısı ile cerrahi histopatoloji sonucu arasındaki ilişkiyi incelediğimizde nodülün tek ya da multinodül olmasının cerrahi histopatoloji sonucunun malign ya da benign olması bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo12: Hastaların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

		Cerrahi Histopatoloji				Total	
		Benign		Malign			
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
TİİAB sitoloji	Benign	11	73,3	5	50	16	64
	Tanısal olmayan, yetersiz	3	20	1	10	4	16
	Önemi belirsiz atipi veya belirsiz foliküler lezyon	1	6,7	1	10	2	8
	Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm şüphesi	0	0,0	1	10	1	4
	Malignite şüphesi	0	0,0	2	20	2	8
Total		15	100	10	100	25	100

Çalışmaya katılan olguların TİİAB sitoloji sonuçları ile cerrahi histopatoloji sonuçlarını gözden geçirdiğimizde TİİAB sitoloji sonucu yetersiz saptanan 4 olgunun 3'ü (%20) benign , 1'i (%10) malign olduğu gözlemlendi.

Bethesda sınıflamasına göre TİİAB sonucu şüpheli foliküler neoplazm grubunda yer alan 1 olgunun histopatoloji sonucu malign (%10) saptandığı gözlemlendi.Bu olgunun patolojisinin papiller karsinom foliküler varyant olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu şüpheli malignite grubuna giren olgunun 2'sinin de cerrahi histopatoloji sonucu malign (%20) olarak saptandığı gözlemlendi. TİİAB sitoloji sonucu benign saptanan 16 olgunun 11'i (%73) benign, 5'i(%50) malign olarak gözlemlendi.

TİİAB sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi veya belirsiz foliküler lezyon grubuna giren olguların 1'inin cerrahi histopatoloji sonucu malign (%10) , 1'inin histopatoloji sonucu benign (%6,7) olarak saptandığı gözlemlendi.

Histopatoloji sonucu malignite ile uyumlu gelen hastaların malignite tipi %100 papiller karsinomdu. TİİAB sitolojisi sonucu malignite şüphesi olup patoloji sonucu benign olan hasta yoktu.

Cerrahi histopatoloji sonuçları ile TİİAB sonuçları karşılaştırıldığında duyarlılık %100, seçicilik %68,2, yanlış negatiflik %0 , yanlış pozitiflik %31,8, doğruluk %72, pozitif prediktif değer %30 ve negatif prediktif değer %1 olarak tesbit edildi.

Çalışmamızda olguların cinsiyetlerine, yaş ortalamalarına, nodül boyutlarına göre cerrahi histopatoloji sonuçlarının benign-malign olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Yapılan çalışmada 60 hastaya D vitamini bakıldı. 46 hastanın D vitamini seviyesi düşük, 7 hastanın yetersiz, 7 hastanın ise normal seviyede bulundu. Hastalarda yüksek oranda D vitamini düşüklüğü vardı. D vitamini eksikliği için eşik değer 20 ng/ml baz alındığında D vitamini eksikliği %76,6 gibi çok yüksek oranlarda saptandı. D vitamini yeterlilik alt sınırınının 30 ng/ml olduğu göz önüne alınırsa bu oran %88,3 olup daha da yüksek çıkmaktadır.

Tiroid nodülü olan hastaların 60'ında D vitamini ortalama düzeyi $16,08\pm 17,63$ idi.Kadınlardaki ortalama $16,20\pm 18,22$ iken ,erkeklerdeki oran $14,39\pm 4,91$ idi. D vitamini ortalaması ile olguların yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.($p:0,29$)

D vitamini düzeyi ile tiroid nodüllerinin yapısı değerlendirildiğinde D vitamininin düşük, yetersiz veya normal olması ile nodül yapısının solid ,kistik ve karışık yapıda olması arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,632$). Düşük D vitamin düzeyi olanların %54,3'ü , yetersiz olanların %28,6'sı ve normal olanlarında %42,9'u solid

yapıda idi. D vitamini düzeyi düşük olanların %41,3'ü, yetersiz olanların %71,4'ü, normal olanların %46,7'si karışık yapıda idi.

D vitamini düzeyi ile tiroid nodüllerinin sayısı değerlendirildiğinde D vitamininin düşük, yetersiz veya normal olması ile nodül sayısının tek veya multibl olması arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi (p=0,209).

Tablo 12: D vitamini düzeyi ile TİİAB sonuçlarının karşılaştırılması

		D Vitamini						Total	
		Düşük		Yetersiz		Normal			
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
TİİAB sonucu	Benign	33	71,7	5	71,4	4	57,1	42	70
	Tanısal olmayan, yetersiz	8	17,4	2	28,6	1	14,3	11	18,3
	Önemi belirsiz atipi veya belirsiz foliküler lezyon	4	8,7	0	0,0	1	14,3	5	8,3
	Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm şüphesi	1	2,2	0	0,0	1	14,3	2	3,3
Total		46	100	7	100	7	100	60	100

D vitamini düzeyi ile TİİAB sonucu tablo 12' de değerlendirildi. D vitamininin düşük , yetersiz veya normal olması ile TİİAB sonuçları arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi. (p=0,562).

D vitamini düzeylerinin düşük ,yetersiz ve normal olarak gruplara ayrılarak tiroid hormonları ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). D vitamini değerleri azaldıkça, tiroid nodüllerinin boyutları anlamlı derecede artmaktadır ve bu ilişkiler zayıf düzeydedir (p:0,02 , r: -0,299).

D vitamini düzeyi ile cerrahi histopatoloji sonucu değerlendirildiğinde D vitamininin düşük ,yetersiz veya normal olması ile cerrahi histopatoloji sonucunun malign olması bakımından anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,405$).



5.TARTIŞMA

Tiroid bezi hastalıkları içerisinde tiroid nodülleri ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Son yıllarda ultrasonografinin yaygınlaşması ile palpabl olmayan tiroid nodüllerinin tespiti de artmıştır.Palpasyonla nüfusun yaklaşık % 3-7' sinde tiroid nodülü tesbit edilirken, USG ile % 20-76 oranında tespit edilmektedir (42). Malignite tiroid nodüllerinin % 5-15 'inde görülmektedir (43).

Tiroid nodülleri, kadınlarda erkeklere göre dört kat daha sık görülmektedir (19). Çalışmamızda yaşları 17-83 arası değişen, 225 tiroid nodülü olan olguların 189'u (% 84) kadın, 36'sı (% 16) erkek olduğu gözlemlendi.Kadın erkek oranı 5,2 olarak bulundu.

Dündar E. ve arkadaşlarının 570 hastadan oluşan çalışmasında bu oran; 6,5 iken, Tuttle RM. ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran 4:1 idi. Yang J. ve arkadaşlarının 4703 hastalık çalışmasında kadınlarda nodül sıklığı 5,4 kat, Gürel FS.'ın çalışmasında nodül sıklığı kadınlarda 5,2 kat fazla saptanmış olup çalışmamızdaki oran literatür ile uyumlu bulunmuştur.(74,75,106,107)

Çalışmamızda tüm hastaların ortalama yaşları 49,66 , erkeklerin yaş ortalaması kadınlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(0,039). Scott ve arkadaşlarının çalışmalarında yaş ortalaması 53'dü. Çalışmamızdaki yaş ortalaması ile benzerdi.

Tanı sırasında tiroid fonksiyon durumuna göre hastada hipertiroidizm veya hipotiroidizm belirti ve bulguları gözlenebilirse de; sıklıkla bu hastalar ötiroiddir (17). Bu çalışmada da 225 hastanın 167 'si (%79,1) ötiroiddi.

TSH konsantrasyonunun tiroid kanseri öngörülebilmesi için bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını hususunda yapılan bir çalışmada; 3206 ötiroid, farklı bethesda kategorilerindeki hastalar karşılaştırıldı.Şüpheli malignite ve malign grup ile diğer kategoriler karşılaştırıldığında şüpheli malign ve malign sitoloji olanların daha yüksek TSH seviyeleri olduğu tesbit edildi. Benign sitoloji grubunun diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük TSH seviyeleri vardı.Çalışmanın sonucunda ; sitolojiye ek

olarak yüksek TSH'nın malignite tahmininde bethesda kategorilerine ek bir belirteç olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür.(109).

Bizim çalışmamızda TİİAB sonuçları ve TSH seviyesi arasında sayısal değişken ortalamaları bakımından farklılıkların incelenmesi sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri sonucunda TSH ile sitoloji sonucu malign ve malignite şüphesi olanlar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p:0,921).

Tiroid nodülü değerlendirmesinde, ince iğne aspirasyon biyopsisinin önemi yüksek olduğu kabul edilse de, ultrasonografi (USG) bulguları gözardı edilmemelidir. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) tiroid nodüllerini "Palpasyon veya ultrason yöntemleri kullanılarak, çevredeki tiroid parankiminden ayırt edilebilen tiroid bozuklukları" olarak tanımlamıştır. Bu tanım tiroid nodülleri tesbitinde ultrason yöntemlerinin önemini göstermektedir. ATA ayrıca tiroid kanserinde USG bulgularının yüksek tanısal önemi olduğunu belirtmiştir.Tiroid USG; non-invaziv, düşük maliyetli ve nodüllerin sayısı, boyutu ve şekillerini tesbit edebilmesi, operasyon kolaylığı sağlaması gibi avantajları olması nedeniyle tiroid nodülü teşhisinin ve ayırt edici özelliklerinin belirlenebilmesi için ilk seçenek olarak kullanılabilir (110-112).

Her nodüle İİAB yapılamayacağından, çalışmaların çoğunda malignite ilişkili sonografik bulgular belirlenmeye çalışılmıştır.Literatürde mikrokalsifikasyon, solid yapı, düzensiz kontur, hipoekoik iç yapı, kalın kesintili periferik halonun olması yada hiç bulunmaması sonografik olarak malignite yönünden şüpheli bulgular olarak değerlendirilmektedir ve bu bulguların olduğu nodüllere İİAB yapılması önerilmektedir (10,11).

Nodüllerin yapısının 111'i (%49,3) solid , 8'i (%3,6) kistik, 106 'sı (%47,1) karışık yapıdadır.Nodüllerin yapısının 88'i (%39,1) tek nodül , 137 'si (%60,9) multinodüler yapıdadır. Sharen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid nodülleri % 38.7 soliter, % 61.3 multinodüler idi.Bizim çalışmamız ile bu oranlar benzerdi (113).

Tiroid nodüllerinin taranmasında TİİAB ucuz, doğru sonuca götüren bir yöntemdir.Malignite teşhisini tanımlamaya imkan sağlamasıyla operasyon sayısını

azaltmıştır. TİİAB sayesinde uygulanacak cerrahiyede karar verilebilmektedir. Şüpheli USG bulguları olan veya takiplerde bu bulgular ortaya çıkan hastalar TİİAB ile kesin sitopatolojik karakterizasyon için yönlendirilmelidir (9).

İİAB'nin kullanımı cerrahi tedavi uygulanan hastaları %25-50 azaltırken, opere edilenlerde malignite çıkma yüzdesini %100 arttırmıştır (114-116).

Çalışmamızda olguların İİAB sonuçları bethesda sistemine göre ; %63,6 benign, % 2,7 şüpheli malign, %0,4 malign ve %0,4 foliküler neoplazm veya şüpheli foliküler neoplazm, %25,3 yetersiz, %7,6 'sı önemi belirsiz atipi olarak tesbit edildi.

Şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli malignite grubunda yer alan olgular malign gruba dahil edildiğinde TİİAB sonucu malign olan olguların oranı % 3,5 (8 /225) olarak gözlendi. Hepsinin patoloji sonucuda papiller karsinomdu. Malignite çalışmalarda TİİAB sonuçlarının %3-8 'sini oluşturur(74,115,119). Çalışmamızda malignite oranı literatür ile benzerdi.

TİİAB 'de sonuçların etkinliğini azaltan nedenler arasında yetersiz materyal aspirasyonu, patoloğun deneyimsizliği ve foliküler lezyonların ayırımındaki güçlük olarak bildirilmiştir(117). Bizim çalışmamızda yetersiz olgular 57 kişi olup hasta sayısının % 25,3 'ünü oluşturmaktadır. Çalışmalarda TİİAB'de yetersizlik oranı Gürel ve arkadaşlarında % 21.85, bir diğer çalışmada ise %26,8 dir (106,107). Çalışmamızdaki yetersizlik oranı literatür ile uyumlu idi.

Accurso ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada nodül boyutu ile yetersiz sitoloji elde etme oranı arasında ilişki saptamamışlardır(118). Bizim çalışmamızda da nodül boyutu ile yetersiz sitoloji arasında ilişki saptanmamıştır.(p:0,171)

Benign TİİAB sitoloji sonucuda literatür ile benzerdi.Literatürde bu oran % 60-70 arasında idi (120). Dündar ve arkadaşlarında %68,8 ,baser ve arkadaşlarında %51,9, yang ve arkadaşlarında %64,6 idi.Literatürdeki şüpheli TİİAB sonuçlarında 2,6-4,1 arasında idi (74,106,109).Çalışmamızla benzerdi.

Literatür gözden geçirildiğinde çalışmamızdaki malignite oranı ve diğer Bethesda kategorilerinin oranlarının benzer oldukları görülmektedir.

Çalışmamızda 4 cm üzerindeki hasta grubunda malignite oranı yüksek olup olmadığı bakıldığında fark olmadığı tesbit edilmiştir. 4 cm üzeri olguların hepsinin (14/225) TİİAB benign olarak sonuçlanmıştır. Scott N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4 cm ve üzerinde olan nodüllerin cerrahi ve biyopsi patoloji sonuçları karşılaştırılmış ve sonuçları malignite lehine anlamlı bulunmuştur. Cerrahi sonrası 4 cm in üzerinde tiroid nodülü olan hastaların %14'ünde tiroid karsinomu tesbit edilmiştir. Bu sebeple bu çalışmada TİİAB ne olursa olsun ≥ 4 cm tiroid nodülü olan hastalara diagnostik lobektomi yapılması önerilmektedir (108).

Çalışmanın bulgularına göre ; duyarlılık %75 , özgüllük %44, yanlış negatiflik % 25, yanlış pozitiflik %56, doğruluk %45, pozitif prediktif değer %4,7 , negatif prediktif değer %97, doğruluk %45 olarak tesbit edildi.

Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada duyarlılık % 93.8 , özgüllük % 66 , pozitif prediktif değeri %56.1 , negatif prediktif değer %95.9 , doğruluk %74.8 olarak tesbit edildi(45). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise doğruluk % 83,8, pozitif prediktif değer %59,1, negatif prediktif değer %97, yanlış negatiflik %3,2 ve yanlış pozitiflik %1,9 dur(12).

Bizim çalışmamız ile literatür karşılaştırıldığında çalışmamızda duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif prediktif değer literatüre göre düşük, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları yüksek ve negatif prediktif değerinde benzerdi.

Yapılan çalışmalarda; tiroid bezinde tek veya birden çok nodülü olan hastalarda tiroid kanseri olasılığının, nodül sayısından bağımsız olduğu saptanmıştır (123-126). Çalışmamızda da nodül sayısı ile TİİAB sonuçları ve cerrahi sonuçları karşılaştırıldığında malignite lehine anlamlı ilişki saptanmamıştır.

TİİAB 'den sonra cerrahi rezeksiyona yönlendirilen hastalardaki malignite olasılığı %14 'den %50'ye yükselmiştir (120-122). Bir erkekteki tiroid nodülü kadınsından, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla malignite riski taşımaktadır(127). Sangalli G. ve arkadaşlarının çalışmasında malignite oranı % 19,5 dir. (123). Bizim çalışmamızda opere olmuş hasta sayısı az olmakla birlikte malignite oranı %40 idi. Erkeklerdeki malignite oranı daha fazla idi. Fakat cinsiyet ile malignite arasında anlamlı ilişki yoktu (p:0,267).Malignitenin yaş ortalamaları ile de ilişkisi yoktu (p:0,876).

Yapılan çalışmalarda şüpheli sonuçların %10-50'sinin histopatolojik olarak malign olduğu tesbit edilmiştir (9,12,106,114, 128,129). Bizim çalışmamızda ise tüm şüpheli olguların histopatoloji sonucunun malign olduğu tesbit edilmiştir (%100).

Bizim çalışmamızda sitoloji ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının literatürden farklı olmasının nedeni operasyon uygulanan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Bu çalışmamızın zayıf yönüydü.

Literatürde tiroid malignensileri için TİİAB'nin duyarlılığı %65-98 , özgüllüğü %72-100 , tanı değeri % 53-98, yanlış pozitiflik oranı % 0-7,7 , yanlış negatiflik oranı %1,3-11,5 değişmektedir (5,12,23,115). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada TİİAB sitoloji pozitif prediktif değer %93,7, negatif prediktif değer %98,9, doğruluk %34,7 idi (12).

Çalışmamızda şüpheli biyopsi sonuçlarında malign gruba dahil edilerek hesaplanan TİİAB duyarlılığı %100 , özgüllüğü %68,2 ve yanlış negatiflik oranı %0 idi.TİİAB benign olupta cerrahi histopatoloji sonucu malign olan hasta yoktu. Bu oranlar literatürle benzerdi. Yanlış pozitiflik oranı %31,8 idi. Biyopsi sonucu malign olup cerrahi histopatoloji sonucu benign olan hasta sayısı literatüre göre fazla idi. Çalışmamızda TİİAB sitoloji pozitif prediktif değer %30, negatif prediktif değer %1 olup literatüre göre düşük, doğruluk %72 olup literatüre göre yüksek idi.

Malign sonuçların az olması nedeniyle sonografik bulgular ile patolojik sonuçlar arasında kesin bir ilişkiden bahsedilemez.

D vitamini eksikliği için eşik değeri 20 ng/ml baz alındığında D vitamini eksikliği %76,6 gibi çok yüksek oranlarda saptandı. D vitamini yeterlilik alt sınırının 30 ng/ml olduğu göz önüne alınırsa bu oran %88,3 olup daha da yüksek çıkmaktadır. Bu %88,3' lük oran tiroid nodülü gelişiminde D vitamini eksikliğinin rolü olabileceğini düşündürmekle birlikte bulunduğumuz bölgede D vitamini eksikliğinin yüksek oranda olması bulguların bu şekilde yorumlanmasını engellemektedir.

Erkal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek hastaların serum 25(OH)D3 seviyeleri ortalaması 18,8 ng/ml, kadın hastaların serum 25(OH)D3 seviyelerinin ortalaması ise 14,4 ng/ml olarak bildirilmiştir (135).

Bizim çalışmamızda 25(OH)D3 ortalaması: $16,08 \pm 17,63$ idi. Erkeklerde $14,39 \pm 4,91$ ng/ml, kadınlarda ise $16,2 \pm 18,22$ ng/ml olup literatür ile benzer idi. Kars ili ve çevresinin coğrafi konumunun, iklim şartlarının ve kişilerin yaşam tarzlarının düşük 25(OH)D3 düzeyine katkısı olabilir.

D vitamini düzeyleri ile TİİAB sonuçları ve cerrahi histopatoloji sonuçları karşılaştırıldığında, gruplar arasında 25(OH)D3 düzeyi açısından anlamlı fark tesbit edilmedi. Laney ve arkadaşları da çalışmalarında tiroid nodülleri, remisyon tiroid kanseri, aktif tiroid kanseri arasında 25(OH)D3 düzeyi açısından anlamlı fark saptamadılar(130).

Yakın tarihli çalışmalarda yüksek D vitamini seviyesinin düşük TSH seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise eksojen kaynaklı D vitamininin önemli ölçüde hipofiz TSH salgılanmasını bastırdığı tesbit edilmiştir. Çalışmalarda D vitamini seviyesi ile tiroid otoantikörleri arasında ilişkili tesbit edilememiştir (133,134).

Bizim çalışmamızda serum TSH, AntiTPO ile D vitamini karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. ($p > 0,05$). Fakat Anti-Tg ile D vitamini arasında negatif korelasyon tesbit edilmiştir. D vitamini değerleri azaldıkça Anti-Tg düzeyleri anlamlı derecede artmaktadır ve bu ilişki zayıf düzeydedir ($p: 0,038$ $r: -0,425$).

Yasuda ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini düzeyi ile tiroid volümü negatif korele idi ($p<0,001$) (134). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi olguların D vitamini ortalamaları ile nodül boyutları karşılaştırıldığında D vitamini düzeyi azaldıkça, nodül boyutu anlamlı derecede artmakta olduğu ve bu ilişkilerin zayıf düzeyde olduğu tesbit edildi ($r :-0,299$, $p:0,020$).



6.SONUÇLAR

-Nodüler tiroid hastalığı ülkemizde yaygın olarak görülmekte olup erken tanı çok önemlidir. Tiroid kanserlerinin erken evrede saptanması mortalite ve tekrarlama riski azaltması açısından önem taşımaktadır.

-Tiroid nodüllerinde tiroid USG'nin takip ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesi için önemli bir yeri vardır.

-Litaratür bilgileri ile bizim çalışmamız incelendiğinde İİAB 'nin duyarlılık ,özgüllük, doğruluk oranları yüksekliği, komplikasyonlarının az olması, uygulamasının kolay ve ucuz olması, operasyon gerektiren hasta sayısını azaltması, operason sonrası karsinom oranının arttırması sebebiyle İİAB tanıda ilk sıralarda yer almalıdır.

-İİAB hastanın öyküsü, kliniği, USG bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.Biz bu çalışmada USG ile İİAB arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışmalara katkı sağlamayı amaçladık.Cerrahiye yönlendirilen hasta sayısının az olması çalışmamızın zayıf yönüydü.

-USG 'de şüpheli bulgular olup, sitolojide de şüpheli olan tiroid nodüllerinin cerrahi histoloji sonucu malign çıkma ihtimali yüksektir.Bu hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir.(8). USG de şüpheli bulguları olup ,sitoloji sonucu benign olan nodüllerde İİAB tekrarı yararlı olabilir.

-Hem USG ,hem sitoloji sonucu benign sonuçları olan hastalar bile mutlaka malignite açısından takip edilmelidir. Boyut ve ultrasonografik özelliklerinde değişiklik olan nodüller aspirasyon biyopsisi ile yeniden değerlendirilmelidir. Yalancı negatif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır.

-TİİAB sonucunda %3,5, tiroid operasyonu sonucunda %40 malignite saptandı ve bu oranlar literatür ile uyumlu bulundu.

-Çalışmamızda literatür ile benzer bulgular elde edilmiş olmasıyla birlikte USG ile sitoloji sonuçları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Daha fazla hasta grubu dahil edilen çalışmalar, tiroid USG ile sitoloji sonuçları arasındaki ilişkiyi açıklamak için gereklidir.

-Tiroid nodülü olan hastalarda D vitamini eksikliği oranları yüksek bulundu. Bu durum literatür ile uyumlu idi.D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu bir bölgede yapılmış olması çalışmanın zayıf yönüydü. Daha fazla sayıda hasta ile ve D vitamini eksikliği prevalansının daha düşük olduğu bölgelerde yapılması sonuçların genellenebilmesi için gereklidir.

7.KAYNAKLAR

1. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838-40.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):226-31.
4. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(2):197-202.
5. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(7):384-94.
6. Boelaert K, Horacek J, Holder L, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295-301.
7. Ridgway EC. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner Ingbar's the thyroid.* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Raven Press; 2000. 949-58.
8. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(1):44-49.
9. Matthew T. Heller, Chris Gilbert, N. Paul Otori, Mitchell E. Tublin | Correlation of Ultrasound Findings With the Bethesda Cytopathology Classification for Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration: A Primer for Radiologists. *American Journal of Roentgenology* September 2013, Volume 201, Number 3
10. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound* Third edition. Mosby, volume 1. 2005;736-743.
11. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg.* 2001;136: 334-337.
12. Mi-Jung Lee, Soon Won Hong, Woung Youn Chung, Jin Young Kwak, Min Jung Kim, and Eun-Kyung Kim. Cytological Results of Ultrasound-Guided Fine-Needle

Aspiration Cytology for Thyroid Nodules: Emphasis on Correlation with Sonographic Findings. *Yonsei Med J* 52(5):838-844, 2011. Sep 1; 52(5): 838–844.

13. Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. *Anatomy of the thyroid gland in surgical anatomy and technique*. New York: Springer-verlag; 1995.

14. Henry J. *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves*. In: Clark O.H, Duh Q.Y (ed). *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997.

15. Fancy T, Gallagher D, 3rd, Hornig JD. *Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands*. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221-7, vii.

16. Odar İV. *Anatomi Ders Kitabı 2. cilt, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara,1986;220-224*.

17. Erdoğan , M. F. *Günümüzde Tiroid Hastalarına Yaklaşım İç hastalıkları dergisi* 2006-13-3-132-151

18. Jin J, McHenry CR. *Thyroid incidentaloma*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.

19. Mazzaferri EL. *Management of a solitary thyroid nodule*. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-9.

20. Hard GC. *Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis*. *Environ Health Perspect*. 1998;106(8):427-36.

21. Tezelman S. *Endokrin Cerrahisi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Klinik Bilimler Ders Kitapları; 2002.

22. Baştürk E. *Nodüler guatr oluşumunda insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) rolü [medical specialization thesis]*. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.

23. Greenspan FS. *The problem of the nodular goiter*. *Med Clin North Am*. 1991;75(1):195-209. Halliwell B. *Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?* *Lancet*. 1994;344(8924):721-4.

24. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara, 2015. Erişim; www.turkendokrin.org.62

25. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J and van de Velde CJ. *The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular*

thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med. 1990;150(1):113-116.

26. De Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al.: Cystic thyroid nodules. Arch Intern Med 1990; 150:1422-7.

27. Ingway EC: Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(2): 231-5.

28. McHenry CR, Walfish PG and Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. Am Surg. 1993;59(7):415-419.

29. Greer AM: The thyroid gland. Raven Pres Ltd. New York 1990.

30. Hershan JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. J Clin Endocrinol 1970; 31: 457.

31. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İç: İşgör A, editör. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 139-52.

32. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. Am J Med,1995;99,642-650.

33. Ravel R. Thyroid fuction test. Clinical laboratory medicine. 6 th ed. Mosby. 1995, 475-500.

34. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L and Graversen HP. Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. World J Surg. 1996;20(3):351-356; discussion 357.

35. Koloğlu S. Tiroid hastalıklarının tanısında faydalanılan bazı modern fonksiyon testlerinin uygulama prensipleri. T. Klin. Tıp Bil, 1990; 10: 333-75

36. Gaitan E, Nelson NC, Poole GY. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. World J Surg. 1991; 15: 205-15

37. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P and Modigliani E. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):919-922.

38. Marsh DJ, Mulligan LM and Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res.* 1997;47(4-6):168-178.
39. Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İç: İşgör A, editör. *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi.* İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 169-75.
40. Bozkırlı, E., Ertörer M.E. *Tiroid Nodüllerine Yaklaşım İç Hastalıkları Dergisi* 2012; 19: 17-22
41. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
42. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American association of clinical endocrinologists, associazione medici endocrinologi, and european thyroid association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16(Suppl 1): S1-S43.
43. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, cIver BM, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. 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* 19(11); 1167–1214. 2009.
44. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et all. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean Journal of Radiology* Jan/Feb 2011;12(1), p. 1-15.
45. Kim EK, 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. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 687-91.
46. Gürsoy A, *Tiroid nodüllerinde ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi.* *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji.* 2008;1(3), p. 26-32.
47. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985;155:187-191.
48. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, et al. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound* 1980;8:129-132.

49. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, et al. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J. Clin Ultrasound* 1994;22:71-76.
50. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000;7:347-352.
51. Sykes D: The solitary thyroid nodule. *Br J Surg* 1980; 68:510-2.
52. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound Third edition.* Mosby, volume 1. 2005;736-743.
53. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):339-360, viii-ix.
54. Solbiati L, Ballarati E. Ultrasonography of the neck, *Radiol Clin North Am* 1992;30:941.
55. Kerr L, High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. *Ultrasound Q* 1994;12:21-43.
56. Fobbe F, Finke R, Reichenstein E, et al. Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. *Eur J Radiol* 1989;9:29-31.
57. Argalia G, D'Ambrosio F, Lucarelli F, et al. L'eco color Doppler nella caratterizzazione della patologia nodulare tiroidea. *Radiol Med* 1995;89:651-657.
58. Haber RS. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2000;6(5):396-400.
59. Kibar M. *Tiroid Nodüllerine Yaklaşım.* İstanbul: Express basımevi; 2008.
60. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
61. Clark HO: *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands.* The CV Mosby Company Missouri 1985.
62. Yavaş US, Çalışır C, Kebapçı M, et al; Factors affecting swallowing during thyroid fine needle aspiration biopsy, *J Ultrasound Med* 2010, 29: 1291-1295.

63. Syed Z. Ali and Edmund S. Cibas (eds.), *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, Springer Science+Business Media, LLC. 2010;2.
64. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fineneedle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009; 19:1215-1223
65. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Park CS, Chung WY, et al. The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study. *World J Surg* 2009;33:950-7.
66. Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr. Pract* 1995;1:410-417.
67. Block MA, Dailey GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Am J surg* 1983;146:72-78.
68. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, et al. Fine needle aspiration of thyroid an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-569.
69. Castro MR, Gharib M. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-136.
70. Guyton CA: *Textbook of medical physiology*. Seventh edition, W.B.Saunders Company, 1986; 44.
71. Wyngaarden BJ, Smith HL: *Textbook of medicine*, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988; 1315-1340.
72. Block MA: Fine needle aspiration and lesions of the thyroid *Int. Adv Surg Oncol* 1982; 5: 1.
73. Langer JE, Baloch ZW, McGrath C, Loevner LA, Mandel SJ. Thyroid nodule fine-needle aspiration. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33(2):158–165.
74. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111(5):306–315.
75. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma. Version 2.2013.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. April 9, 2013. Accessed June 25, 2013.

76. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. New York, NY: Springer, 2009; 1–165.

77. Hamburger JI: Clinical exercises in internal medicine. Thyroid disease. Philadelphia. Vol.I W.B Saunders Comp., 1978.

78. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1998; 128:386-394

79. Jameson WA. Disorders of the thyroid gland. K. D. Fauci as, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrisons's principle of internal medicine.* New York: McGraw-Hill; 2008. 193-317.

80. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(4):292-306.

81. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:2.

82. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):702-8.

83. Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. Genetic alterations in papillary thyroid carcinoma and hashimoto thyroiditis: An analysis of hOGG1 loss of heterozygosity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(3):240-2.

84. Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruher ZS, et all. Papillary and follicular thyroid cancer. *The Am J of Med* 1987; 83:479-88.

85. Oertel JE: Pathology of thyroid disease. In: Ingbar SH, Braverman LE, editörs. *Werner's the Thyroid* 5 th ed. J.B. Lippincott comp. 1986; p. 651-86.

86. De Groot LJ: Thyroid neoplasia, *Endocrinology* Vol. I. 3 th ed. De Groot et al. (Eds). Grune&Strattion 1995; 834-54

87. Pilotti S, Pierotti MA. Classificazione istologica e caratterizzazione molecolare dei tumori dell'epitelio follicolare della tiroide. *Argomenti di Oncologia* 1992;13:365-380.

88. Grebe SGK, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 1997;89:91-140.
89. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241-260.
90. Gorman B, Charboneau JW, James EM, et al. Medullary thyroid carcinoma: Role of high-resolution ultrasound. *Radiology* 1987;162:147-150.
91. Sandra L. Hagen-Ansert, M.S. RDMS, RDCS. *Textbook of Diagnostic Ultrasonography*. Çeviri editörü: Akhan O. Tanısal Ultrasonografi 1.cilt 2005;395-404.
92. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296-307.
93. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):842-856.
94. Janssen HC, Samson MM and Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):611-615.
95. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-572.
96. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(3):265-281.
97. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(4):579-586.
98. Sözen T, Yavuz DG, Almaca A, Hekimsoy Z, Altun B, Cantürk Z. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 6.Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.; 2014
99. Pfeifer M, Begerow B and Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002;13(3):187-194.
100. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH and Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*. 1985;1(8424):307-309.

101. Garland FC, Garland CF, Gorham ED and Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990;19(6):614-622.
102. Hanchette CL and Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.* 1992;70(12):2861-2869.
103. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M and Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control.* 2000;11(9):847-852.
104. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002;94(6):1867-1875.
105. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A and Payne RJ. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;41(3):160-163.
106. Dündar E, Paşaoğlu Ö, Kebapçı M, ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi; *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2002, 22.
107. Gürel FS. Nodüler tiroid hastalıklarının tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*; 2(1): 21-26.
108. Scott N, Pinchot, MD, Hatem Al-Wagih, MD, Sarah Schaefer, NP, Rebecca Sippel, MD, and Herbert Chen, MD, FACS Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger *Arch Surg.* 2009 Jul; 144(7): 649–655.
109. Baser H, Topaloglu O, Tam AA, Evranos B, Alkan A, Sungu N, Dumlu EG, Ersoy R, Cakir B. *Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system.* *Endocrine.* 2016 Mar 14.
110. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. (2006). Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16: 199-142.
111. Morris LF, Ragavendra N and Yeh MW (2008). Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J. Surg.* 32: 1253-1263

112. Miyakawa M (2012). Diagnostic imaging of thyroid tumor. *Nihon Rinsho* 70: 1900-1907
113. Sharen G, Zhang B, Zhao R, Sun J, Gai X, Lou H. *Retrospective epidemiological study of thyroid nodules byultrasound in asymptomatic subjects*. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(9):1661-5.
114. Kılıçturgay S, Özgüç H, İrgil C, Sadıkoğlu Y, Yerci Ö, Bilgel H. Tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi karara etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1993; 9:260-267.
115. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993; 13:699-709.
116. Hanni CL, Bratl HJ, Dean RE, Vanvliet PD. Fine needle aspiration biopsy; A reliable diagnostic tool in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1984; 50:485-87.
117. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:577-579.
118. Accurso A, Rocco N, Palumbo A, Feleppa C. Usefulness of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of non-palpable small thyroid nodules: our growing experience. *J Endocrinol invest* 2009;32:156-159.
119. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:484–488
120. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658–665
121. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007; 111:508–516
122. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73:381–384
123. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-7.

124. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-6.
125. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Washington, DC, October 26-27, 2004. RSNA, 2005.
126. Chammas MC, Gerhard R, Souza de Oliveira IR, et al. Thyroid nodules: Evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:874-82.
127. Griffin JE: Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules. *MJ Med Sci* 1988; 296: 336-345.
128. Silverman JF, West RL, Larkin EW, Finley JL. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986;57:1164-70
129. Goeliner JR, Gharib H, Grant CS, Jhonson DA. Fine needle aspiration cytology of thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytologica* 1987; 31:587-90,.
130. Laney N, Meza J, Lyden E, Erickson J, Treude K, Goldner W. The Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Similar between Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Patients. *International Journal of Endocrinology*. 2010 Sep., Article ID 805716, 7 pages.
131. Qingqing Zhang, Zhixiao Wang, Min Sun, Mengdie Cao, Zhenxin Zhu, Qi Fu, Yuan Gao, Jia Mao, Yanyun Li, Yun Shi, Fan Yang, Shuai Zheng, Wei Tang, Yu Duan, Xiaoping Huang, Wei He, and Tao Yang .Association of High Vitamin D Status with Low Circulating Thyroid-Stimulating Hormone Independent of Thyroid Hormone Levels in Middle-Aged and Elderly Males .*Int J Endocrinol*. 631819. Epub 2014 Feb 16.
132. Chailurkit L.O., Aekplakorn W., and Ongphiphadhanakul B., “High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin,” *Thyroid*, vol. 23, no. 1, pp. 25–30, 2013
133. Smith M. A., McHenry C., Oslapas R., Hofmann C., Hessel P., and Paloyan E., “Altered TSH levels associated with increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D3: a possible link between thyroid and parathyroid disease,” *Surgery*, vol. 106, no. 6, pp. 987–991, 1989.

134. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D, Otsuki M, Matsuoka TA, Kaneto H and Shimomura I. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012;42(3):739-741.

135. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin d deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in turkish immigrants in germany: Identification of risk factors. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the4ational Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17:1133-1140