



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

**SİTOLOJİK OLARAK BETHESDA KATEGORİ III VE IV TİROİD NODULÜ
OLAN HASTALARDA CERRAHİ YAKLAŞIM TERCİHLERİ VE
MALİGNİTE ORANLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERT EDİS

DOÇ. DR. NUSRET YILMAZ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

ANTALYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesinden, bilgisinden istifade ettiğim; karşılaştığım her zorlukta desteğini esirgemeyen değerli hocam, Doç. Dr Nusret Yılmaz’a;

İhtisas eğitimimin her anında katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Hayatımın her anında yanımda olan, bana olan destek olan annem ve babama;

Her anımda her daim koşulsuz yanımda olan desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım eşim Pelin Edis’e ve canım oğlum Çınar Edis’e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mert Edis

Antalya – 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO DİZİNİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tiroid bezi.....	2
2.1.1 Tiroid bezi anatomisi	2
2.2 Tiroid nodülleri	3
2.2.1 Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi	4
2.2.1.a Öykü	4
2.2.1.b Fizik muayene	5
2.2.1.c Laboratuvar bulguları	5
2.2.1.d Ultrasonografi	6
2.2.1.e Tiroid Sintigrafisi	9
2.2.1.f Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	10
2.3 Tiroid bezinin neoplastik lezyonları	15
2.3.1 Tiroid Bezinin Benign Tümörleri	16
2.3.2 Tiroid Bezinin düşük dereceli tümörleri	16
2.3.3 Tiroid Bezinin Malign Tümörleri	16
2.3.3.a Papiller Tiroid Karsinomu	17
2.3.3.b Folliküler Tiroid Karsinomu	18
2.3.3.c Medüller Tiroid Karsinomu	19
2.3.3.d Anaplastik Tiroid Karsinomu	20
2.4 Tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi	20
2.4.1 Tiroidektomi ve Tipleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
5. BULGULAR	22
6. TARTIŞMA	28
7. SONUÇ	33

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid nodül etyolojisi

Tablo 2. Öykü ve fizik muayenede maligniteyi düşündüren bulgular

Tablo 3. Nodülün malign veya benign olabileceğini düşündüren ultrasonografik özellikler

Tablo 4. Maligniteyi düşündüren USG özelliklerin hassasiyeti ve özgüllükleri

Tablo 5. ATA, Tiroid nodül biyopsi rehberi

Tablo 6. ACR, TIRADS sınıflaması

Tablo 7. Tiroid Sitopatolojisi Raporlaması İçin Bethesda Sistemi 2023

Tablo 8. Bethesda kategorilerine göre malignite riski ve genel öneriler

Tablo 9. Tiroid benizin neoplastik lezyonlarının sınıflandırması (WHO 2022)

Tablo 10. Hastaların demografik verileri

Tablo 11. TİİAB sonuçlarına göre malignite oranları

Tablo 12. TİİAB Sonuçlarına ile histopatoloji sonuçları

Tablo 13. Malignite Yaş İlişkisi,

Tablo 14. Çalışmaya Alınan Tüm Hastaların Tiroid Usg Bulguları

Tablo 15. ÖBA Tanılı Hastaların Tiroid Usg Bulguları

Tablo 16. FNS Tanılı Hastaların Tiroid Usg Bulguları

Tablo 17. Malignite İlişkili USG Bulguları

KISALTMALAR

RLS: Rekürren Laringeal Sinir

ATA: American Thyroid Association

TİİAB : Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

USG : Ultrasonografi

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

ÖBA : Önemi Belirsiz Atipi

MEN : Multipl Endokrin Neoplazi

PTK : Papiller Tiroid Karsinomu

FNS : Foliküler Neoplazi Şüphesi

FTK : Folliküler Tiroid Karsinomu

MTK : Medüller Tiroid Karsinomu

ATK: Anaplastik Tiroid Karsinomu

NIFTP: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features

ACR: American College of Radiology

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

FNAB: Fine Needle Aspiration Biopsy

ÖZET

Sitolojik Olarak Bethesda Kategori III ve IV Tiroid Nodülü Olan Hastalarda Cerrahi Yaklaşım Tercihleri ve Malignite Oranları

Giriş: Bu çalışmada tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılan ve biyopsi ile Bethesda kategori III ve IV tiroid nodülü saptanan hastalarda cerrahi yaklaşım tercihlerinin ve malignite oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: TİİAB sonucuna göre Bethesda Kategori III (önemi belirsiz atipi (ÖBA)) ve IV (foliküler neoplazi şüphesi (FNS)) tiroid nodülü olan ve cerrahi tedavi uygulanmış toplam 172 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, ultrasonografi verileri, hastalara uygulanan cerrahi yöntemler ve postoperatif histopatoloji sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 121'i kadın (%70.3), 51'i erkek (%29.6) olmak üzere toplam 172 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $49.1 \pm 13,2$ yıl olarak saptandı. Hastaların TİİAB sonucuna göre, 155 hasta ÖBA, 17 hasta FNS ile opere edilmişti. ÖBA olan 155 hastanın 69'unda (%45.5), FNS saptanan 17 hastanın 10'unda (%58.8) malignite saptandı. TİİAB'ni takiben tüm hastalardan 136 (%79) hastaya total tiroidektomi, 36 (%21) hastaya lobektomi ve lobektomi yapılan hastaların 13'üne (%36) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştı. ÖBA nedeniyle opere edilen hastaların 124'üne (%80) total tiroidektomi uygulanırken, 31 (%20) hastaya lobektomi uygulanmıştır. FNS izlenen 17 hastanın 12'si (%70.6) total tiroidektomi, 5'i (%29.4) ise lobektomi ile tedavi edilmişti. Total tiroidektomi uygulanan ve malignite izlenmeyen 70 hastada ve malignite saptanmış olmasına rağmen tümörün unilateral olduğu, tümörde lenfovasküler ve kapsül invazyonu izlenmeyen 20 hastada lobektomi (toplam 172 hastanın 90'nında (%52,3))yeterli bir cerrahi tedavi olabilirdi.

Sonuç: Çalışmamız ÖBA ve FNS tanısı konan hastalarda malignite oranlarının az olmadığını göstermiştir. Çalışmamız ÖBA ve FNS tanısı konan hastalarda, güncel önerilerin aksine, total tiroidektominin daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. TİİAB sonucu ÖBA veya FNS olarak raporlanan hastalarda, özellikle tek lobta solid nodülü olan hastalarda, lobektomi ve istmektomi önerilmesi gereken cerrahi tedavi yaklaşımı olup postoperatif dönemde histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gerekirse

tamamlayıcı tiroidektomi önerilmelidir. Aynı hasta gurubunda hastaların klinik, laboratuvar ve USG bulgularına göre seçilmiş vakalarda total tiroidektomi önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, Tiroid nodülü, Önemi belirsiz atipi, Foliküler neoplazi şüphesi

ABSTRACT

Surgical Approach Preferences and Malignancy Rates in Patients with Cytologically Bethesda Category III and IV Thyroid Nodules

Aim: This study aimed to evaluate surgical approach preferences and malignancy rates in patients who underwent thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) and were found to have Bethesda category III and IV thyroid nodules.

Material and Methods: According to the FNAB results, the data of a total of 172 patients with Bethesda Category III (atypia of undetermined significance (AUS)) and IV (suspicious follicular neoplasia (FNS)) thyroid nodules and who underwent surgical treatment were evaluated retrospectively. The patients demographic data, ultrasonography data, surgical methods applied to the patients, and postoperative histopathology results were examined.

Results: A total of 172 patients, 121 women (70.3%) and 51 men (29.6%), were included in the study. The average age of the patients was found to be 49.1 ± 13.2 years. According to the FNAB results of the patients, 155 patients were operated on AUS and 17 patients were operated on FNS. Malignancy was detected in 69 (45.5%) of 155 patients with AUS and in 10 (58.8%) of 17 patients with FNS. Following FNAB, total thyroidectomy was performed in 136 (79%) of all patients, lobectomy was performed in 36 (21%) patients, and completion thyroidectomy was performed in 13 (36%) of the patients who underwent lobectomy. Total thyroidectomy was performed in 124 (80%) of the patients operated on due to AUS, while lobectomy was performed in 31 (20%) patients. Of the 17 patients with FNS, 12 (70.6%) patients were treated with total thyroidectomy and 5 (29.4%) patients with lobectomy. Lobectomy could have been an adequate surgical treatment in 70 patients who underwent total thyroidectomy and no malignancy was observed, and in 20 patients in whom the tumor was unilateral even

though malignancy was detected and no lymphovascular or capsule invasion was observed in the tumor (90 of 172 patients (52.3%) in total).

Conclusion: Our study showed that malignancy rates are not low in patients diagnosed with AUS and FNS. Our study indicates that total thyroidectomy is preferred in patients diagnosed with AUS and FNS, contrary to current recommendations. In patients whose FNAB result is reported as AUS or FNS, especially in patients with a solid nodule in a single lobe, lobectomy and isthmectomy should be recommended surgical treatment approaches, and if necessary, complementary thyroidectomy should be recommended according to the results of histopathological examination in the postoperative period.

Keywords: Fine-needle aspiration cytology, Thyroid nodules, atypia of undetermined significance, suspicious for follicular neoplasm

1. GİRİŞ

Tiroidin nodülleri, tiroid bezinde yer kaplayan çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, radyolojik olarak sınırları seçilebilen, ovoid ya da küresel şekilli lezyonlardır. Toplumda tiroid bezinde en sık rastlanan hastalık grubunu oluştururlar. Tiroid nodülü görülme sıklığı palpasyonda %3-7, ultrasonografi (USG) ile incelemede %20-70, otopsi olgularında ise %50 oranında raporlanmıştır [1, 2, 3]. Nodüllerin yaklaşık %5'inin malign olduğu bildirilmiştir [4, 5].

USG'nin ve diğer görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılmasıyla tiroid bezinde nodül saptanma sıklığı artmıştır. Nodül saptandığında benign ya da malign olduğunun ayrımının yapılması hastanın tedavisinin düzenlenmesinde çok önemlidir. USG eşliğinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en uygun yöntemdir. Tiroid nodüllerini kategorize etmek için Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından Bethesda sınıflandırma sistemi önerilmiştir [6].

Bethesda sistemi her kategori için malignite oranları ve uygun tedavi seçeneklerini göstermektedir. TİİAB yapılan nodüllerin %20'sinde önemi belirsiz atipi (ÖBA) görülmektedir [6]. ÖBA saptanan nodüllerde malignite oranı %22 olarak ifade edilmektedir [7]. TİİAB tekrarı, moleküler testler ya da lobektomi önerilmektedir [6].

Foliküler neoplazi şüphesi (FNS) %5-10 oranında görülürken, bu lezyonların malignite riski %30 olarak ifade edilmektedir [8]. Malignite riskini değerlendirmek için moleküler testler veya lobektomi yapılması önerilir [6].

Tanısal kategori olarak şüpheli aralıkta kalan bu lezyonlarda malignite riskinin belirlenmesi hastaların doğru yönlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu gruplardaki hastalarda malignite riski nedeniyle sıklıkla cerrahiye başvurulmaktadır. Gereksiz cerrahiden kaçınılması amaçlı ek preoperatif değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Hata oranının azaltılması amacıyla klinisyen radyolog ve patolog arasından ortak bir dil geliştirmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada TİİAB yapılan ve biyopsi ile Bethesda kategorisi III ve IV tiroid nodülü saptanan hastalarda cerrahi yaklaşım tercihlerinin ve malignite oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid bezi

2.1.1 Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi, servikal 5 ile torakal 1 vertebra korpusları düzeyinde, 1 ile 4. trakeal halkalar arasında yerleşmiş bir endokrin organdır. Normal erişkinde 20-30 gr ağırlığındadır. Kadınlarda erkeklere oranla daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme görülebilir [9]. Tiroid bezi 2. ve 3. trakeal halkalar düzeyinde sağ ve sol lobların bir isthmusla birleşmesiyle oluşur. Tiroid lobları ortalama 4-5 cm uzunluğunda, 2-3 cm genişliğindedir [10].

Tiroid bezinin anteriorunda bulunan sternohiyoid ve omohiyoid kaslar USG'de ince, hipoekoik bantlar şeklinde izlenir. Tiroid bezi, bağ dokusunda yapılan kapsula fibroza adı verilen bir kapsülle çevrilidir. Kapsülün dışında yer alan fascia paratrakealis olarak adlandırılan; trakea, özofagus, larinks ve tiroid bezini ortak olarak saran yalancı bir kapsül bulunmaktadır. Bu nedenle yutkunma esnasında tiroid bezi larenks ile birlikte hareket etmektedir [11].

Tiroid bezi damarlanma bakımından oldukça zengin olup, 4-6 ml/gr/dakika kan akımına sahiptir [10]. Tiroid glandının lenfatikleri genellikle venlerle birlikte seyretmekte olup, interfolliküler lenf kapillerleri ve bunları drene eden subkapsüler toplayıcı lenf kanallarından oluşmaktadır. Üst tiroid lobu ve isthmusun mediali superior lenf bezlerine, alt loblar inferior grup lenf bezlerine drene olmaktadır. Daha sonra, prelarengeal, subdigastrik, pretrakeal ve paratrakeal lenf bezleriyle ductus torasikusla birleşip duktus lenfatus dekstere drene olurlar. İsthmusun üzerinde ve trakeanın önünde yer alan palpasyonda saptanabilen lenf bezine delphian nodu denir ve malignite ve tiroiditlerde bulunma olasılığı yüksektir [11].

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliyondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla beraber tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler, vagus kaynaklı olup kardiyak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar [10].

2.2 Tiroid nodülleri

Tiroid nodülleri normal tiroid bezi dokusunda yapı ve kıvam olarak farklı olup tiroid parankiminden ayırt edilebilen lezyonlardır. Tiroid nodüllerinin görülme sıklığı topluma ve araştırmada kullanılan metoda göre değişiklik göstermektedir. Tiroid nodüllerinin popülasyonda fizik muayene ile saptanma sıklığı %3-7 arasında, ultrasonografik inceleme ile saptanma sıklığı %20-70 arasında, otopsi serilerinde ise saptanma sıklığı %50 olarak raporlanmıştır [1, 2]. Kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha sık görülmektedir. Tiroid nodülleri solid ve/veya kistik yapıda olabilir. Soliter veya multiple olabilmektedir [1, 2, 3].

Benign nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, basit ya da hemorajik kistler, foliküler adenomlar, subakut tiroidit gibi benign durumlar ve primer ya da sekonder tiroid bezi malign tümörleri karşımıza nodül olarak çıkabilirler. Tiroid nodül etiyolojisi Tablo 1’de gösterilmiştir [12] .

Tiroid nodülleri çoğunlukla benign olmakla birlikte %5 kadarında malignite saptanmaktadır [13]. Soliter tiroid nodüllerinin malign olma riski %8-16 iken, multinodüler guatrda bu oran %1-10 arasındadır [12, 13].

Tablo 1. Tiroid nodül etiyolojisi [12]

• Benign nodüler guatr • Basit veya hemorajik kistler • Folliküler adenom • Fokal tiroidit alanları • Papiller karsinom • Folliküler karsinom • Hurthle hücreli karsinom • Kötü diferansiye karsinom	• Medüller karsinom • Anaplastik karsinom • Primer tiroid lenfoması • Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler) • Metastatik tümörler (en sık renal hücreli karsinom, gastrointestinal, akciğer ve meme kanserleri)
--	---

2.2.1 Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi

2.2.1.a Öykü

Tiroidde nodül tespit edildiğinde ilk olarak detaylı bir anamnez alınmalıdır. Hastanın yaşı, kullandığı ilaçlar, öncesinde yapılan görüntülemeler ve tiroid fonksiyonları ile ilişkili olabilecek semptomların varlığı sorgulanmalıdır. Daha önce baş boyun bölgesine ait cerrahi öyküsü, radyasyon maruziyeti, tiroid hastalıklarına ait aile öyküsü varlığı sorgulanmalıdır. Öykü ve fizik muayenede maligniteyi düşündüren bulgular tablo 2 de gösterilmiştir [14].

2.2.1.b Fizik muayene

Tiroidde nodül saptandığında ayrıntılı bir baş boyun muayenesi yapılmalıdır. Yutkunma ile hareket etmesi tiroid kaynaklı kitleyi düşündürür. Nodülün büyüklüğü, başka nodül varlığı, nodülün kıvamı değerlendirilmelidir. Fizik muayenede sert, düzensiz sınırlı bir nodül varlığı ve lenfadenopati eşlik etmesi maligniteyi ön planda düşündürür [14].

Anamnez ve fizik muayene ile saptandığında malignite lehine olabilecek özellikler Tablo 2’de gösterilmiştir [14] .

Tablo 2. Öykü ve fizik muayenede maligniteyi düşündüren bulgular

Baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti
Aile öyküsünde medüller tiroid kanseri, Multipl endokrin neoplazi tip 2 veya papiller tiroid kanseri bulunması
20 yaşından küçük ya da 70 yaşından büyük olmak
Erkek cinsiyet
Zamanla büyüyen nodül
Sert ve fiske olmuş nodül
Nodül tarafında lenfadenopati
Vokal kord paralizisi, dispne ve disfaji

2.2.1.c Laboratuvar bulguları

Tiroid nodülü saptanan hastalarda tiroid fonksiyonu değerlendirilmelidir. Klinik olarak tiroid fonksiyonlarını gösteren en etkin laboratuvar testi tiroit stimulan hormondur (TSH). Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini, hipofizdeki tiroid hormonu etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda kalmasını sağlar [15].

TSH'nın anormal saptandığı durumlarda serbest hormon düzeyleride değerlendirilmelidir. TSH düşükse santral hipotiroidi ve tirotoksikoz ayrımı için serbest T4 ve serbest T3 istenmelidir. Santral hipotiroidide TSH normal veya düşük, serbest T3 ve serbest T4 ise azalmıştır. Otoimmün tiroidit düşünülüyor ise anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti tiroglubulin bakılmalıdır [16] .

Tirotoksikoz veya subklinik tirotoksikoz saptanırsa nodülün fonksiyonunu belirlemek için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Nodülün hiperaktif olması durumunda, bu nodüllerde malignite riskinin çok düşük olduğu bilindiği için TİİAB yapılması gerekmez. [17].

2.2.1.d Ultrasonografi

Tiroid USG; uygulaması kolay, pratik, ucuz ve tiroid bezinin görüntülenmesinde en duyarlı yöntemdir. Tiroid bezinin boyutu, hacmi, parankimal yapısı ile mevcutsa nodül yapısı (kistik, solid veya karışık), nodülün ekojenitesi (hipoekoik veya hiperekoik), nodülde kalsifikasyon olup olmadığı ve lenf nodlarının durumu değerlendirilir.

Tiroid USG endikasyonları şunlardır [17]:

1. Fizik muayenenin şüpheli olduğu durumda tiroid nodülünün varlığını göstermek.
2. Tiroid nodüllerini tanımlamak, boyutları doğru bir şekilde ölçmek, iç yapısını ve vaskülarizasyonunu tanımlamak.
3. Ultrasonografik görünümüne dayanarak benign ve malign tiroid kitlelerini ayırt etmek.
4. Tiroid nodülleri ile lenfadenopati, tiroglossal kist ve kistik higroma gibi diğer servikal kitleler arasında ayırım yapmak.

5. Tiroid parankimindeki deęişiklikleri değerlendirmek.
6. Tiroid yatağında ameliyat sonrası rezidüel tümör varlığını, rekürren tümörü veya boyun lenf düğümlerine olan metastazı tespit etmek.
7. Ailesel tiroid kanseri öyküsü, multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2 ve çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon öyküsü bulunan hastalar gibi yüksek riskli hastaları tiroid malignitesi açısından taramak.
8. Tanı ve girişimsel prosedürlerde kullanılır. USG eşliğinde tiroid nodüllerine biyopsi yapılabilir. USG tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutunun takipte de yararlıdır.

Tiroid nodülünde şüpheli ultrasonografik bulgu sayısı arttıkça bu nodulde malignite olasılığı da artmaktadır. Tiroid nodüllerinde maligniteyi düşündüren ultrasonografik bulgular Tablo 3 gösterilmiştir [18, 19]

Tablo 3. Nodülün malign veya benign olabileceğini düşündüren ultrasonografik özellikler

Nodülün malign olabileceğini düşündüren özellikler	Nodülün benign olabileceğini düşündüren özellikler
Hipoekoik nodül	Hiperekoik nodül
Mikrokalsifikasyon varlığı	Kistik nodül, süngerimsi nodül
Düzensiz sınır	Halo ve düzenli sınır olması
Yükseklięin genişlikten fazla olması	Yumurta kabuęu kalsifikasyon
Artmış nodül içi kanlanma	Kanlanma olmaması
Halo olmaması	Nodul boyutunda küçülme
Patolojik servikal lenf nodu olması	Normal reaktif lenf nodu
Rim kalsifikasyon	

USG’de maligniteyi düşündüren bulguların hassasiyeti ve özgüllükleri farklılık göstermektedir. Tiroid nodülünün ultrasonografik olarak maligniteyi düşündüren özelliklerinin hassasiyet ve özgüllüğü Tablo 4’te verilmiştir [19].

Tablo 4. Maligniteyi düşündüren USG özelliklerin hassasiyeti ve özgüllükleri

USG özelliği	Hassasiyet %	Özgüllük %
Mikrokalsifikasyon	40	88
Düzensiz kenar	51	83
Transvers düzlemde uzunluğunun genişliğinden fazla olması	27	97
Santral vaskülarizasyon	46	78
Solid	73	53
Hipoekojenite	63	62
Halo yokluğu	56	72

USG dinamik bir görüntüleme yöntemi olup yapan kişiye ve kullanılan cihaza bağımlı olması USG'nın dezavantajlarıdır.

American Thyroid Association (ATA) tarafından tiroid nodülünün ultrasonografik özelliklerine göre risk grupları belirlenmiş ve her risk grubunun TİİAB yapma endikasyonları belirtilmiştir. ATA tarafından oluşturulan tiroid nodülü biyopsi rehberi Tablo 5'te verilmiştir [20].

Tablo 5. ATA, Tiroid nodül biyopsi rehberi

USG patern	USG özellikleri	Malignite riski	Biyopsi endikasyonu
Yüksek riskli	Düzensiz sınırlı veya mikrokalsifikasyon içeren veya yüksekliği genişliğinden uzun olan veya rim kalsifikasyon içeren veya ektranodal yayılım bulunan solid hipoekoik nodül ya da solid komponentli kistik nodül	%70-90	≥ 1 cm nodül
Orta riskli	Mikrokalsifikasyon içermeyen, nodülün yüksekliğinin genişliğinden uzun olmadığı, ekstratiroidal yayılım bulunmayan düzgün sınırlı hipoekoik solid nodül	%10-20	≥ 1 cm nodül
Düşük riskli	Mikrokalsifikasyon içermeyen, nodülün yüksekliğinin genişliğinden uzun olmadığı, ekstratiroidal yayılım bulunmayan izoekoik-hiperekoik solid nodül	%5-10	≥ 1,5 cm nodül
Çok düşük risk	Yüksek-orta-düşük riskli patern özelliğinin olmadığı süngerimsi-kistik nodül	<%3	≥ 2 cm nodül
Benign	Matür kistik nodül	<%1	

Ayrıca American College of Radiology (ACR) tarafından tiroid nodüllerinin risk skorlaması ve biyopsi endikasyonları belirlenmiştir. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) sınıflaması tablo 6’da verilmiştir. [21]

Tablo 6. ACR TIRADS sınıflaması

Kompozisyon		Ekojenite		Şekil		Kenar düzeni		Kalsifikasyon	
Kistik	0	Aneoik	0	Genişlik>yükseklik	0	Düzgün sınırlı	0	Yok	0
Süngerimsi	0	Hiperekoik İzoekoik	1	Yükseklik>genişlik	3	Lobüle- düzensiz sınırlı	2	Makrokalsifi kasyon	1
Miks (solid- kistik)	1	Hipoekoik	2			Ekstratiroidal yayılım	3	Rim kalsifikas yon	2
Solid	2							Mikrokalsifi kasyon	3

	Skor	Malignite riski (%)	Biyopsi endikasyonu
TIRADS 1	0	0.3	Yok
TIRADS 2	2	1.5	Yok
TIRADS 3	3	4.8	>25mm nodül
TIRADS 4	4-6	9.1	>15mm nodül
TIRADS 5	7+	35	>10mm nodül

2.2.1.e Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tirotoksikoz veya subklinik tirotoksikoz durumunda fonksiyone otonom nodülleri göstermek amacı ile yapılmalıdır. TSH normal sınırlardayken sintigrafi faydalı olmayacaktır. TİİAB sonucu foliküler lezyon olarak raporlanan hastalarda da sintigrafi tedavi kararını belirlemek açısından kullanılabilir[22].

Tiroid sintigrafisinin, nodüler guatrda en önemli faydası tiroid nodüllerin aktivitelerinin tiroid parankimine göre artması veya azalmasını (sıcak veya soğuk) göstermesidir. Tirotoksikozu olan hastalarda nodül varlığını palpasyon veya USG ile tespit ettikten sonra sintigrafi ile korelasyonu gerekir [2]. Tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir şekilde dağılmalıdır [22]. Radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa hiperaktif nodül,

radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa ılık nodül ve radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa hipoaktif nodül şeklinde yorumlanmaktadır [23].

Tüm nodüllerin %85 i soğuktur ve bunların malign olma riski %10-25'tir. Sıcak nodüllerin ise %1'inden azında malignite görülür [24].

Sintigrafi aynı zamanda, boyundaki ektopik tiroid dokusunun, intratorasik tiroid dokusunun gösterilmesinde ve tiroid kanserinde metastazlarının da araştırılmasında kullanılır [25].

2.1.1.f Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroidin ince iğne biyopsisi zaman içerisinde gelişim göstererek günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan en güvenilir yöntem haline gelmiştir. TİİAB kolay uygulanabilmesi, ucuz olması ve tekrarlanabilir olması nedeniyle ideal bir tanı yöntemidir. USG ve klinik bulgular ışığında biyopsi kararı alınmaktadır. TİİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında altın standart testtir [26] .

TİİAB endikasyonu temel olarak nodülün USG özelliklerine göre belirlenmelidir. TİİAB nodüler guatrda kanser tanısını koymada %90 oranında sensitive ve spesifiteye sahip en iyi tekniktir [26].

TİİAB işlemi nodüle ince iğne (20-25 kalibreli) ile girip aspire edilen hücre topluluklarının boyanarak incelenmesi esasına dayanır [27]. Biyopsiyi yapan klinisyenin ve inceleyen sitopatoloğun deneyimi çok önemlidir. Deneyimli klinisyenlerde yeterli aspirasyon oranı %97'ye yükselmektedir [26]. Yeterli aspirasyon elde edilememesinin sebebi olarak kistik komponentli lezyonlar, hemorajik ve dejenere olmuş nodüller veya vasküler neoplazmlar gösterilebilir. Yetersiz aspirasyonun diğer sebepleri ise nodül boyutunun küçük olması, bezin posterior gibi ulaşılması zor lokalizasyonda bulunmasıdır [28].

TİİAB yapma endikasyonu Ultrasonagrafi bölümünde Tablo 5 ve Tablo 6'da belirtilmiştir [29].

TİİAB'de en önemli sorunlardan birisi yetersiz materyaldir. TİİAB tekrarlanabilir ancak tekrarlarda bazen yetersiz sonuçlar gelebilir [30]. Tekrarlarda da yetersiz gelmesi durumunda nodül takibe alınır veya ameliyat kararı verilir. TİİAB

sonuçlarında yetersiz materyal nedeniyle opere edilen vakalarda %10-20 arasında tiroid kanseri saptanmıştır [31, 32].

Multinodüler guatrda malignite riski soliter nodüller için olan riske benzerdir ve nodül sayısı riski artırmaz. Multinodüler guatr varlığında, her nodül bağımsız olarak değerlendirilmeli ve risk faktörlerine göre TİİAB endikasyonu görülen her nodülden örnekleme yapılmalıdır [19]. Biyopsinin yeterli olarak kabul edilebilmesi için en az 5 veya 6'lı gruplar halinde 10-15 hücre bulunmalıdır [33].

TİİAB tanı kategorileri ile ilgili evrensel görüş birliği olmadığından, 2007 yılında “National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference” Bethesda, USA” toplantısında endokrinolog, radyolog, sitopatolog ve tiroid cerrahlarının katılımıyla tiroid sitolojisi inceleme raporlamasının geliştirilmesi ve standardizasyonun sağlanması amacıyla Bethesda sistemi oluşturulmuş ve en son 2023’de güncellenmiştir [6]. Bethesda sistemi altı tanı kategorisi içerir ve literatur taraması ve uzman görüşüne dayalı olarak her bir kategoride kanser riskine ilişkin bir yaklaşım sunmuştur.

Biyopsi sonucunun sitopatolog tarafından Bethesda 2023 kriterlerine göre Tablo 7’de ki gibi rapor edilemesi önerilmektedir [6].

Tablo 7. Tiroid Sitopatolojisi Raporlaması İçin Bethesda Sistemi 2023 [6]

I. Nondiyagnostik ya da yetersiz • Kistik içerik • Asellüler spesmen • Diğer (kanlı içerik, artefakt)
II. Bening • Foliküler nodüller hastalık ile uyumlu • Kronik lenfositik tiroidit ile uyumlu • Granülomatöz tiroidit ile uyumlu
III. Önemi belirlenemeyen atipi • Nükleer atipili-atipisiz
IV. Folliküler neoplazi • Hurtle hücreli onkositik tip

V. Malignite şüphesi
• Papiller karsinom şüphesi • Medüller karsinom şüphesi • Metastatik karsinom şüphesi • Lenfoma şüphesi
VI. Malign
• Papiller karsinom • Foliküler karsinom • Anaplastik karsinom • Medüller karsinom • Metastatik karsinom • Non-hoghkin lenfoma

Bethesda sınıflamasında kategoriler belirlenirken, öngörülen kanser riski ve hasta yönetimine yol gösterici olması da dikkate alınmıştır. Bethesda sistemin ana amacı özellikle klinisyenin nodülün benign ve malign potansiyeli hakkında yorum yapabilmesini sağlamaktır. Sitopatolog ve klinisyenin uyumsuzluğunu ortadan kaldırıp, ortak bir dil kullanabilmesi hedeflenmiştir

1- Nondiagnostik ya da yetersiz

Her TİİAB materyali değerlendirme açısından yeterli olmalıdır. Yapılan biyopsinin yetersiz olmasının birkaç nedeni olabilir. Bunlardan en önemlileri, biyopsinin doğru yerden yapılmaması, doğru teknikle alınmaması ve praperat hazırlanırken kurallara uyulmaması şeklinde sınıflanabilir. Biyopsi örneğinde yetersiz sayıda folikül hücresi içeren materyaller bu grupta değerlendirilir.

Sadece makrofajlardan ya da kist içeriğinden oluşan yaymalar ise nondiagnostik kategorisinde incelenir [6].

Birinci gruptaki tanısal olmayan TİİAB’lerde malignite oranı %13 (%5-20)’tür [6, 34]. USG rehberliğinde tekrar TİİAB ve yeniden sitolojik inceleme önerilmektedir [35]. Tekrarlayan TİİAB’ye rağmen tanı konulamayan nodüllerde USG’de yüksek şüphe olmaması durumunda yakın takip ya da USG’de yüksek şüphe, USG takiplerinde iki boyutta % 20’den fazla büyüme ve klinik risk faktörleri varlığında ise cerrahi önerilmektedir [35].

2- Benign

Bu grupta nodüler/diffüz guatr, kronik lenfositik tiroidit, hiperplastik adenomatoid nodüller ve kolloidal nodüller, gibi neoplastik ve nonneoplastik lezyonlar bulunur.

Benign sitolojiye sahip nodüllerde malignite oranı %4 (%2-7) olup ek tanısal tetkikler veya tedavi yaklaşımı gerekli değildir [6, 15]. Bu hastalarda klinik ve periyodik radyolojik muayene ile takibi önerilmektedir.

3- Önemi Belirlenemeyen Atipi (ÖBA)

Bu heterojen bir grup olup benign ya da foliküler neoplazi olarak sınıflandırılmayan olgulardan oluşur. Bulgular benign olarak yorumlamak için yeterli değildir. Selülarite ve yapısal atipi “foliküler neoplazi” ya da “malignite şüphesi” yorumu için de ikna edici değildir.

Malignite riskinin % 22 (%13-30) olduğu ifade edilmektedir. Malignite risk değerlendirmesi için TİİAB tekrarı, moleküler testler ya da lobektomi önerilmektedir [6, 7].

ATA kılavuzu ÖBA sitolojisine sahip nodüller için, klinik ve sonografik özelliklerin değerlendirilmesini önerir [36]. Tekrarlayan TİİAB ve moleküler testler ile sonuç alınamaz veya bu testler yapılamazsa klinik risk faktörleri, USG özellikleri ve hasta tercihinine bağlı olarak takip ya da kesin tanısal amaçlı cerrahi (total tireidektomi-lobektomi) seçenekler arasında yer almaktadır [29].

Bu opsiyonel kategorinin, TİİAB raporlarında en az sayıda olması istenir [37].

4- Foliküler Neoplazi

Bu kategori non-papiller foliküler paternli lezyonlar/ neoplaziler Hurthle hücreli lezyonlar/neoplazileri içerir. Olguların ancak % 20-30'u foliküler karsinom, geriye kalanların çoğu foliküler adenom veya sellüler adenomatoid nodül olarak saptanmaktadır [6]. Olguların az bir kısmı ise papiller tiroid kanserinin foliküler varyantı olarak raporlanmaktadır [37].

Foliküler neoplazi saptanan nodüllerde malignite riski %30'dur [8]. Malignite riskini değerlendirmek için moleküler testler veya lobektomi yapılması önerilir [6].

5- Malignite Şüphesi

Tiroid kanserlerine, özellikle papiller tiroid kanserine (PTK) TİİAB ile tanı koyulabilir. Fakat bazen nükleer değişiklikler belirgin değildir ya da sadece fokal olarak saptanabilir. PTK' nın karakteristik bir veya iki özelliği mevcutsa malignite tanısı kesinleşemez. Bu özelliklere sahip olgular malignite için kuşkulu olarak raporlanır [38].

Benzer durumlar lenfoma ve medüller karsinoma için de geçerlidir. Bu olgularda operasyon sırasında patoloji tarafından frozen kesitle değerlendirilmesi en doğru yaklaşım olacaktır [6, 38]

Bu gruptaki olguların çoğunluğu (% 50-75) papiller karsinomun folliküler varyantı olarak raporlanır [39, 40].

Malignite şüphesi saptanan nodüllerde malignite riski %74'dür [6]. Total tiroidektomi veya lobektomi yapılması önerilir [6].

6-Malign

Malign saptanan tiroid lezyonları sitolojik olarak şu şekilde sınıflanır. Papiller karsinom ve alt tipleri, medüller karsinom, anaplastik karsinom, lenfoma, kötü diferansiye karsinom ve metastazlar. Malignite riski %97'dir [6] . TİİAB'si malign sonuçlanan hasta operasyon açısından yönlendirilmelidir.

Bethesda sistemi (2023) sınıflamasına göre kategorilerin malignite riskleri ve genel öneriler Tablo 8'te verilmiştir.

Tablo 8. Bethesda kategorilerine göre malignite riski ve genel öneriler [6]

Tanısal kategori	Malignite riski (%)	Genel Öneri
Nondiagnostik	13 (5-20)	USG eşliğinde TİİAB tekrarı
Benign	4 (2-7)	Klinik ve USG takibi
Önemi belirlenemeyen atipi	22 (13-30)	TİİAB tekrarı, moleküler testler ya da lobektomi
Foliküler neoplazi	30 (23-34)	Moleküler test veya lobektomi
Malignite şüphesi	74 (67-83)	Total tiroidektomi veya lobektomi
Malign	97 (96-100)	Total tiroidektomi veya lobektomi

2.2 Tiroid bezinin neoplastik lezyonları

Tiroid bezinin neoplastik lezyonlarının sınıflandırması en son Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2022 yılında güncellenmiştir. WHO 2022 tiroid bezinin neoplastik lezyon sınıflaması Tablo 9 da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tiroid bezinin neoplastik lezyonlarının sınıflandırması (WHO 2022)

1. Gelişimsel anomaliler - Tiroglossal duktal kist - Diğer konjenital anomaliler
2. Folliküler hücrelerden gelişen tümörler Benign tümörler - Tiroidin folliküler nodüler hastalığı - Folliküler tiroid adenomu - Tiroidin onkositik adenomu Düşük dereceli tümörler - Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv tiroid folliküler neoplazmi - Malignite potansiteli belirsiz tiroid tümörleri - Hiyalinize trabeküler tümör Malign tümörler - Folliküler tiroid karsinomu - Papiller tiroid karsinomu, kapsüle invaziv folliküler varyant - Papiller tiroid karsinomu

◆ Onkositik tiroid karsinomu ◆ Follikülden kaynaklı karsinom, yüksek dereceli ➤ Az diferansiye tiroid karsinomu ➤ Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu ◆ Follikülden kaynaklı anaplastik tiroid karsinomu
3. Tiroid C hücrelerinden gelişen karsinom ▪ Medüller tiroid karsinomu
4. Mikst folliküler ve medüller hücrelerden kaynaklı karsinom ▪ Miks medüller folliküler karsinom ▪ Miks medüller papiller karsinom
5. Tiroidin tükrük bezi benzeri karsinomu
6. Belirsiz histogenetik tiroid karsinomu
7. Tiroidin timik tümörleri
8. Embriyonel tiroid neoplazileri

2.2.1 Tiroid Bezinin Benign Tümörleri

Tiroid bezinde en sık saptanan tümör adenomlardır. En sık olarak da foliküler adenom karşımıza çıkar [41]. Tiroid adenomları folikül epitelinden gelişirler. Kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha sık görülürler. Çoğunlukla soliter olup, multinodüler olarak da karşımıza çıkabilirler. Patoloji değerlendirmelerinde fibröz kapsüle sahip olmaları, çevre dokudan net bir sınırla ayrılmış olmaları ile malign lezyonlardan kolaylıkla ayrılabilirler. Neoplastik hücreler uniformdur ve hücre sınırları net olarak seçilebilir [41].

Hurtle hücreli adenom da parlak eozinofilik granüler sitoplazmaları mevcuttur. Folliküler tiroi kanserinden vasküler ve kapsüler invazyon olmayışı ile ayrılır. TİİAB ile tanı konulamadığı için lobektomi gerekebilir. Adenomlar genellikle yavaş büyüme gösteren tümörlerdir. Genellikle insidental olarak saptanır [42].

2.2.2 Tiroid Bezinin düşük dereceli tümörleri

Foliküler hücre kaynaklı düşük riskli neoplazmlar; papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi (NIFTP)'nı, malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini ve hiyalinizasyon gösteren trabeküler tümörleri kapsamaktadır. Bu neoplazmlar belirsiz davranışlı olarak kabul edilir. Bu neoplazmların tanısal histolojik kriterlerinde değişiklik yoktur [43, 44].

2.2.3 Tiroid Bezinin Malign Tümörleri

En sık görülen endokrin malignite olmasına rağmen klinikte kanserlerin %1'inden daha azını oluşturur [45]. Tiroid bezinde saptanan nodüllerin yaklaşık %5-15'i malign olabilmektedir [45, 46] . Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir [11, 46]. Ortalama tanı yaşı 45-50 arasındadır [47]. Genç hastalarda daha çok iyi diferansiye tümörler, yaşlı hastalarda ise genellikle az diferansiye tümörler görülür. En sık görülen tiroid kanseri; papiller tiroid kanseridir (PTK) [48]. Tiroidde nadiren metastaz görülür en sık metastaz yapan kanserler, böbrek, meme ve akciğer kanserleridir [48]. Anaplastik tiroid kanseri (ATK)'lerin mortalitesi yüksek olmakla birlikte nadir görülmesi nedeniyle, tiroit kanseri nedenli ölümlerin en sık nedeni PTK ve FTK oluşturmaktadır [49] .

Tiroid karsinomlarının ana tipleri ve görülme sıklıkları şu şekildedir [41, 50, 51].

- Papiller karsinom (olguların %75-%85'i)
- Foliküler karsinom (olguların %10-20'si),
- Medüller karsinom (olguların %5'i)
- Anaplastik karsinom (%5'den daha azı)

Klinik olarak sık görülen tiroid karsinomları aşağıda tariflenmiştir.

2.2.3.a Papiller Tiroid Karsinomu

En sık rastlanan tiroid karsinomu olup, tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur [52]. İyi diferansiye tiroid karsinomudur. Yavaş seyirlidir uzun dönem lokalize kaldığında iyi bir prognoza sahiptir. Boyun bölgesinde radyoterapi uygulaması ile PTK sıklığı artmaktadır [53].

PTK tiroid folikül hücresinden köken almaktadır. Mikroskopik olarak büyük veziküller arasında düzensiz nükleus yapıları vardır. Papiller kanserlerinde bazen tümör bir kapsül ile çevrili olabilmektedir. İyodu tutar ve TSH ile uyarılabilir. Tiroid hormonu ve tiroglobulin senezleyebilir. Bu kanserler tiroid dokusu gibi davranırlar. %20 hastada multisentrik olarak görülür [54]. En sık lenfetik sisteme metastaz yapar (servikal lenf nodları). Ayrıca akciğer ve mediasten lenf nodlarına uzak metastaz yapabilirler [55, 56].

En sık prezentasyonu yavaş büyüyen ağrısız kitledir. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomları ileri evrede görülebilir [57].

Tanı TİİAB ile konmaktadır. Tanının ardından boyun USG yapılması ve metastaz varlığı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı anında uzak metastaz %20 oranında saptanabilmektedir [58]. PTK en sık akciğere metastaz yapmaktadır. Sırasıyla kemik, karaciğer, beyin metastazı görülür [58].

PTK'lerin %95'i sporadik, %5'i aileseldir. PTK ile birlikte görülebilen diğer familyal sendromlar; ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi (endokrin bezleri etkileyen çoklu neoplazi ve lentiginöz sendromu) ve Cowden sendromu (multiple hamartomalar)'dur [59].

Genel olarak PTK'li hastaların 10 yıllık sürveyi %95'ten yüksektir. PTK'da 1 cm'den büyük kanserlerde total tiroidektomi yapılması önerilmektedir. İleri evre PTK'da ise tiroidektomiye ek olarak santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir [20].

2.2.3.b Folliküler Tiroid Karsinomu

Folliküler tiroid karsinomu (FTK), tüm tiroid karsinomlarının %5 ile 15'ini oluşturur [60]. Minimal invaziv ve yaygın invaziv yayılım gösterebilir [61]. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar [62]. Hematolojik yayılım gösterdiği için en sık kemik, akciğer, beyin ve karaciğer gibi organlara uzak metastaz yapmaktadır [63]. Bölgesel lenf düğümü metastazı daha nadirdir. USG bulguları ile FTK'nın adenomdan ayırt edilmesi oldukça zordur [64].

TİİAB ile de tanı konulamamaktadır. TİİAB'de foliküler lezyon veya neoplazm olarak tanı verilebilir. Foliküler lezyon ayırıcı tanısında foliküler adenom, foliküler karsinom, foliküler yayınlı papiller karsinom yer alır. USG 'de düzensiz hipoekoik halo varsa, nodul sınırları düzgün değilse, intranodal ve perinodal hipervaskülarizasyon varsa FTK kuşkusu doğar. Genellikle mikrokalsifikasyon görülmez. Komşu kas gruplarına invazyon yapabilir [60].

FTK'ler genellikle lenfatik yolla metastaz yapmadığından, metastatik lenf nodu yoksa boyun diseksiyonu yapılmaz. İnvaziv tümör kapsül veya kan damarlarının foliküler hücrelerce invaze edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Birçok FTK minimal invaziv tümör olup sadece hafif kapsül invazyon yapmaktadır [65].

Minimal invaziv FTK'lerde seyir ve sağkalım papiller mikrokarsinomlar ile benzerlik göstermektedir. İnvaziv foliküler karsinomlarda ise 10 yıllık sağkalım oranı %80-85'tir. Damar invazyonu olan FTK'lerde uzak metastaz oranı yükselmektedir.

FTK tanısı ancak operasyon sonrası histopatolojik inceleme ile koyulur. Perioperatif frozen incelemesi tanıda yardımcı değildir. İİAB sonucu foliküler lezyon olan hastalarda, soliter soğuk nodüllerde lobektomi, multipl nodülü olan hastalarda ise total tiroidektomi uygulanır. FTK tanısı almış hastalarda cerrahi şekli total tiroidektomi olmalıdır. Profilaktik olarak lenf nodu diseksiyonu uygulanmaz [58].

2.2.3.c Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu (MTK) nöroendokrin tümörler içinde yer alır ve tiroidin parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Kalsitonin salgılayan MTK tüm tiroid malignitelerinin %3-5'ini oluşturur [42]. İyi differansiye kanserlere oranla daha agresif seyirlidir.

MTK tanısı alan hastaların yaklaşık %20-25 olasılıkla ailesel olup, Multipl endokrin neoplazi Tip 2 nin bir bileşenidir. Kadın ve erkekte görülme oranı ortalama 1/1.4'dür. Otozomal dominant olan ailesel tipi %90 olguda bilateral ve multisentriktrik ve 35 yaşın altında sık görülür [66, 67].

Buna karşın sporadik MTC nin görülme oranı %80 olup, 50-70 yaşları arasında daha sık ortaya çıkar Yavaş büyüyen tümör özelliğine sahip olmakla beraber, bölgesel servikal ve mediastinal lenf düğümü metastazı sık görülebilir [67].

Sonografik özellikleri PTK' ye benzer. Hipoekoik, sınırları düzensiz, solit nodül özelliği gösterebilir. MTK'lı nodül santralinde sıkça kaba kalsifikasyon saptanabilir. Metastatik lenf düğümü ve karaciğer metastazında da kalsifikasyon görülebilir [68]

MTK tanısı kesin olan, boyun USG incelemesinde lenf nodu metastazı olan veya serum kalsitonin düzeyi >150 pg/ml olan hastalarda uzak bölgesel ve uzak organ metastazları açısından araştırılır. Boyun, toraks, batin BT ya da MRI incelemelerinin de yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca kemik metastazlarının araştırılmasında kemik sintigrafisi veya MRI incelemelerinin yapılması önerilmektedir [66].

Eğer organ metastazı saptanmamışsa bu olgulara uygulanan cerrahi şekli total tiroitektomi ve ipsilateral santral lenf diseksiyonu olmalıdır. Lateral boyun kompartmanlarında ganglion metastazı saptanmışsa; total tiroitektomi ve ipsilateral santral lenf diseksiyonuna ek olarak metastaz saptanan kompartmanların da diseksiyonu gerekir [66, 69] .

2.2.3.d Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) tüm malign tiroid tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturur [70]. ATK 60 yaşın üstündeki kadınlarda gözlenir [71]. Çok agresif bir seyre sahiptir. ATK; tipik olarak hızla büyüyerek, bez dışına taşar ve komşu yumuşak dokuları invaze eder [71].

USG incelemesinde hipoekoik, etraf yumuşak dokuya invaze, solid lezyon olarak saptanmaktadır [72]. Büyük kitleler olarak çoğu zaman karşımıza çıkmaktadır. İnfiltrasyonun değerlendirilebilmesi açısından MRG veya BT yapılması gerekmektedir [72, 73].

2.3 Tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi

2.3.1 Tiroidektomi ve Tipleri

Nodül eksizyonu: Nodulün çevresindeki az bir doku ile çıkarılmasıdır [47] . Günümüzde kullanılmamaktadır [74].

Totale yakın lobektomi: Bir lobda arkada 1 gramdan az doku bırakılmasıdır. Total tiroidektomiye göre reküren laringeal sinirin trakeaya girdiği bölgede sinir hasarından korunmak ve paratiroidleri korumak amacıyla uygulanan bir yöntemdir [47].

Total lobektomi-Hemitiroidektomi: Tiroid lobunun kapsülü ile beraber çıkarılmasıdır. İstmus ve piramidal lobda bu operasyonda alınabilir [47].

Genellikle soliter adenomlu guatrda, toksik adenomda, foliküler veya hurtle hücreli adenomlarda, mikropapiller veya minimal invaziv foliküler kanserlerde uygulanmaktadır .

Böylece hem rekürrens önlenmiş olunur, hem de patoloji sonucuna göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılabilir. Komplikasyon riski en aza indirilmiş olur [74].

Subtotal tiroidektomi: Tiroid bezinin her iki lobunun %50'sinden fazlasının, istmusla ve varsa piramidal lob ile beraber çıkarılmasıdır [75]. Bu yöntemin uygulanmasındaki amaç; RLS ve paratiroid bezlerinin olası bir yaralanmasından kaçınmak üzere, tiroid bezinin arka kapsülüyle beraber bir miktar tiroid dokusu geride bırakılarak, bu komplikasyonların gelişmesini önlemek ve geride yeterli miktarda tiroid dokusunun bırakılmasıyla da hastalarda hipotiroidi gelişmesini önlemektir [47, 76].

Total tiroidektomi: tiroid dokusunun isthmusda dahil edilerek tamamen çıkarılmasıdır [76]. Tiroid bezinin diferansiye kanserlerinde, Graves hastalığında, toksik veya nontoksik multinodüler guatr da tercih edilmektedir [74].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010- Ocak 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak, tiroid nodülü olan hastalardan ultrasonografi altında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve sitopatolojik inceleme sonucu, önemi belirsiz atipi veya folliküler neoplazi şüphesi tanı kategorileri içinde değerlendirilmesi nedeniyle opere edilen hastalar çalışmaya alındı ve verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:26.10.2022 karar numarası: KAEK 629). Hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, nodüllerin USG bulguları, TİİAB sonucu, hastalara uygulanan cerrahi yöntemler, postoperatif patoloji sonuçları ve tekrar cerrahi girişim ihtiyacı olup olmadığı değerlendirildi. TİİAB yapılan ve biyopsi ile Bethasda kategori III ve IV tiroid nodülü saptanan hastalardaki cerrahi yaklaşım tercihleri ve malignite oranları değerlendirildi

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.26.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler; kategorik veriler için frekans ve yüzde dağılımlar şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Pearson Ki Kare testi kullanılmıştır.

Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki kategorili değişkenlerin grup ortalamaları karşılaştırılırken parametrik koşullar sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 121'i kadın (%70.3), 51'i erkek (%29.6) olmak üzere toplam 172 hasta alındı. Kadın erkek oranı 2.3 idi. Hastaların yaş ortalaması $49.1 \pm 13,2$ yıl olarak saptandı.

Hastalar tiroid bezi aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; 154 hasta ötiroid izlenirken, 11 hastada hipotiroidi, 7 hastada hipertiroidi izlendi. Nodül sayısı olarak incelendiğinde ise 31 hastada soliter nodül, 141 hastada multipl nodül olduğu görüldü. Hastaların TİİAB sonucuna göre, 155 hasta ÖBA, 17 hasta FNS nedeni ile opere edilmiştir. Hastalara uygulanan cerrahi tedavi tercihlerine bakıldığında 136 hastaya total tiroidektomi, 36 hastaya ise lobektomi uygulanmıştır. Lobektomi uygulanan 13 hastaya ise daha sonra tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştır. Hastaların demografik verileri tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik verileri

		Tüm hastalar (n=172)	ÖBA tanılı hastalar (n:155)	FNS tanılı hastalar (n:17)
Yaş		49.1± 13,2	48.9± 13,6	50.1± 12.9
Cinsiyet	Kadın (n, %)	121 (70.3)	109 (70.3)	12 (70.6)
	Erkek (n, %)	51 (29.7)	46 (29.7)	5 (29.4)
Tiroid bezi aktivitesi	Ötiroidi (n, %)	154 (89.53)	140 (90.3)	14 (82.3)
	Hipertiroidi (n, %)	7 (4.07)	6 (3.9)	1 (5.9)
	Hipotiroidi (n, %)	11 (6.4)	9 (5.8)	2 (11.8)
Nodül sayısı	Soliter (n, %)	31(18.02)	26 (16.7)	5 (29.4)
	Multinodüler(n, %)	141(81.98)	129 (83.3)	12 (70.6)
Uygulanan cerrahi yöntem	Total tiroidektomi(n, %)	136 (79.10)	124 (80)	12 (70.6)
	Lobektomi (n, %)	36 (20.90)	31 (20)	5 (29.4)

TİİAB sonucu ile tercih edilen cerrahi yöntem karşılaştırıldığında ÖBA nedeniyle opere edilen hastaların 124'üne (%80) total tiroidektomi uygulanırken, 31 (%20) hastaya lobektomi uygulanmıştır. FNS izlenen 17 hastanın 12'si (%70.6) total tiroidektomi, 5'i (%29.4) ise lobektomi ile tedavi edilmiştir. Tablo 10'da özetlenmiştir.

Histopatoloji sonuçları incelendiğinde toplamda 79 (%45.9) hastada malignite saptandı. En sık görülen tümör papiller tiroid kanseri %87.3 (n:69) oranında izlendi. Histopatoloji sonuçlarına göre benign lezyonlarda; 63 hastada kolloidal nodüler hastalık, 20 hastada hashimoto tiroiditi, 6 hastada foliküler adenom saptanırken, malign lezyonlarda; 69 hastada papiller tiroid kanseri, 8 hastada foliküler karsinom, 1 hastada anaplastik kanser, 1 hastada medüller tiroid kanseri saptandı.

TİİAB sonucu ÖBA gelen 155 hastanın 69'u (%45,5) histopatolojik inceleme sonucu ile malignite saptanmış olup TİİAB sonucu FNS gelen 17 hastanın 10'unda (%58,8) malignite saptanmıştır. Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. TİİAB sonuçlarına göre malignite oranları

TİİAB Sonucu		Malign	Benign
ÖBA	n=155	69	86
	%	45,5	54,5
FNS	n=17	10	7
	%	58,8	41,2

TİİAB sonucuna göre saptanan histopatolojik alt tipler Tablo 12'te gösterilmiştir.

Tablo 12. TİİAB Sonuçlarına göre histopatoloji sonuçları

TİİAB Sonucu		Histopatolojik alt tip			
		Papiller Ca	Foliküler Ca	Medüller Ca	Anaplastik Ca
ÖBA	n=69	64	4	0	1
	%	92,7	5,8	0	1,5
FNS	n=10	5	4	1	0
	%	50	40	10	0

Lobektomi yapılan 36 hastanın histopatoloji sonuçları incelendiğinde 13 (%36.1) hastada malignite izlenmiş olup 12'sinde (%92,3) ÖBA, 1'inde (%7.7) FNS nedeniyle lobektomi yapıldığı görüldü. Malignite saptanan hastaların histopatolojik alt tipi incelendiğinde 12 hastada PTK (%92.3) 1 hastada ise FTK (%7.7) morfolojisindeydi.

Lobektomi yapıp malignite saptanan 13 (%36,1) hastada tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasının nedeni ise 4'ünde lenfovasküler invazyon, 2'inde kapsül invazyonu, 1'inde lenfovasküler ve kapsül invazyonu, 5'inde tümör çapının 1 cm'den büyük olması ve 1'inde karşı lobta şüpheli

nodül saptanmasıydı. Tamamlayıcı tiroidektomi materyallerinin histopatolojisi incelendiğinde hastaların 3'ünde PTK izlenmiştir.

ÖBA nedeniyle lobektomi yapılan 31 hastanın 12'sinde (%38,7) malignite saptanmıştır. Saptanan malignitelerin histopatolojik alt tipleri incelendiğinde 11 hastada PTK (%91,6) 1 hastada FTK (%8,4) morfolojisindeydi. FNS nedeniyle lobektomi yapılan 5 hastanın 1'inde (%20) malignite saptanmış olup PTK morfolojisindeydi.

Total tiroidektomi yapılan hastaların 66'sında (%48,5) malignite saptanmıştır. Malignite saptanan 66 hastanın operasyon öncesi TİİAB sonuçları incelendiğinde, hastaların 57'sinde (%86,3) ÖBA, 9'unda (%13,7) ise FNS saptanmıştır. Saptanan malignitelerin histopatolojisi değerlendirildiğinde ise 57 hastada PTK (%86,3), 7 hastada FTK (%10,7), 1 hastada medüller karsinom (%1,5), 1 hastada anaplastik karsinomdu (%1,5). Malignitelerin histopatolojik özellikler incelendiğinde 13'ünde (%19,7) lenfovasküler invazyon, 9'unda (%13,6) kapsül invazyonu 1'inde (%1,5) kapsül dışı yayılım izlenmiş olup 10'unda (%15,2), tümör çapı 2 cm'den büyük, 13'ünde (%19,7) ise tümör bilateral saptanmıştır. Hastalarında 20'sinde (%30,3) ise tümör tek taraflı olup lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu mevcut değildi.

ÖBA nedeniyle total tiroidektomi yapılan 124 hastanın 57'sinde (%45,9) malignite saptanmıştır. Saptanan malignitelerin histopatolojik alt tipleri incelendiğinde 53 hastada PTK (%92,9) 3 hastada FTK (%5,3) 1 hastada ise anaplastik karsinomdu (%1,8). Buna ek olarak FNS nedeniyle ile total tiroidektomi yapılan 12 hastanın 9'unda (%75) malignite saptandı. Saptanan malignitelerin alt tipleri incelendiğinde 4 hastada PTK (%44,45) 4 hastada FTK (%44,45) 1 hastada ise medüller karsinomdu (%11,1).

Total tiroidektomi uygulanan ve malignite izlenmeyen 70 hastada ve malignite saptanmış olmasına rağmen tümörün unilateral olduğu, tümörde lenfovasküler ve kapsül invazyonu izlenmeyen 20 hastada lobektomi (toplam 172 hastanın 90'nında (%52,3) yeterli bir cerrahi tedavi olabilirdi.

Histopatoloji sonucuna göre malignite saptanan hastalardan 51'i (%64,5) kadın, 28'i (%35,5) erkekti. Çalışmamızda malignite riski açısından cinsiyet ile farklılık

saptanmamıştır. Histopatoloji sonucu malign saptanan hastaların yaş ortalaması 46,96 $\pm$ 15.19 iken benign olan hastaların yaş ortalaması 51,09 $\pm$ 11.78 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak yaş ile arasında ilişki olduğu görüldü (p 0.03). (Tablo 13)

Tablo 13. Malignite Yaş İlişkisi

Histopatoloji sonucu	Ortalama	P değeri	Test değeri
Malign	46,96 $\pm$ 15.19	0,038	2998,000
Benign	51,09 $\pm$ 11.78		

Hastaların USG bulgularına göre dağılımlarının sayı ve oranları tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Çalışmaya Alınan Tüm Hastaların Tiroid Usg Bulguları

		n	Oran (%)
Kompozisyon (n;141)	Solid	71	50.3
	Mix	70	49.7
Ekojenite (n;171)	Hiperekoik	19	11.1
	İzoekoik	70	41.5
	Hipoekoik	82	47.4
Kalsifikasyon (n;172)	Yok	97	56.4
	Mikrokalsifikasyon	49	29.4
	Makrokalsifikasyon	26	15.1
Kenar düzeni, (n;27)	Düzenli	18	66.6
	Düzensiz	9	33.4
Nodül kanlanması (n;57)	Santral	29	50.8
	Periferal	28	49.2

ÖBA tanıli hastaların USG bulgularına göre dağılımlarının sayı ve oranları tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. ÖBA Tanılı Hastaların Tiroid Usg Bulguları

		n	Oran (%)
Kompozisyon (n;126)	Solid	64	50.7
	Mix	62	49.3
Ekojenite (n;154)	Hiperekoik	17	11.0
	İzoekoik	65	42.2
	Hipoekoik	72	46.8
Kalsifikasyon (n;155)	Yok	85	54.8
	Mikrokalsifikasyon	45	29.0
	Makrokalsifikasyon	25	16.2
Kenar düzeni , (n;23)	Düzenli	15	65.2
	Düzensiz	8	34.8
Nodül kanlanması (n;48)	Santral	24	50
	Periferal	24	50

FNS tanılı hastaların USG bulgularına göre dağılımlarının sayı ve oranları tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. FNS Tanılı Hastaların Tiroid Usg Bulguları

		n	Oran (%)
Kompozisyon (n;15)	Solid	7	46.6
	Mix	8	53.4
Ekojenite (n;17)	Hiperekoik	2	11.8
	İzoekoik	5	29.4
	Hipoekoik	10	58.8
Kalsifikasyon (n;17)	Yok	12	70.5
	Mikrokalsifikasyon	4	23.5
	Makrokalsifikasyon	1	6.0

Ultrasonografik olarak nodül kompozisyonunun, malignite ile ilişkisi değerlendirildi. Nodül boyutları hem en ve boy olarak ayrı değerlendirildiğinde, nodul boyutu ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p:0.93). 71 hastada solid nodül izlenirken bu hastaların 41’inde (%57.7) malignite saptandı. Nodülün parankimal yapısının solid olması ile malignite riski arasında istatistiksel olarak

anlamli farklılık saptanmıştır (p:0.003). Nodül ekojenitesi açısından; hipoekoik nodül saptanan 82 hastadan 42 sinde (%51.2) malignite izlenmiş olup, hiperekoik nodül izlenen 19 hastanın 7'sinde (%36.8) malignite saptanmıştır. Nodül ekojenitesi malignite açısından anlamlı bulunmadı (p 0.403). Mikrokalsifikasyon saptanan 49 hastanın 33'ünde (%67.3) malignite izlenmiş olup, istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulunmuştur (p<0.001). (Tablo 17)

Tablo 17. Malignite İlişkili USG Bulguları

	Histopatoloji sonucu		p	Test değeri
	Malign	Benign		
Cinsiyet; Erkek n,(%)	28 (%35,4)	23 (%24,7)	0,172	1,864
Kadın n,(%)	51 (%64,5)	70 (%75,2)		
Kompozisyon; Solid n,(%)	41 (%51,8)	30 (%32,2)	0,003	9,313
Mikst n,(%)	30 (%37,9)	40 (%43,0)		
Ekojenite; Hiperekoik n,(%)	7 (%8,8)	12 (%13,0)	0,403	1,815
İzoekoik n,(%)	30 (%37,9)	40 (%43,4)		
Hipoekoik n,(%)	42 (%53,1)	40 (%43,4)		
Kalsifikasyon; Yok n,(%)	40 (%50,6)	57 (%61,2)	<0,001	15,378
Mikro n,(%)	33 (%41,7)	16 (%17,2)		
Makro n,(%)	6 (%7,6)	20 (%21,2)		

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık görülen endokrinolojik problemlerdir. Klinik ve radyolojik olarak şüphe uyandıran nodüllerde TİİAB yapılması ilk basamak tanı yöntemidir. TİİAB özgüllük ve duyarlılığı %80-100 arasında değişmekte olup, sitolojik histolojik uyumsuzluk oranı %10-20 arasındadır [6]. Foliküler lezyonlar düşünüldüğünde bu oran %30 lara ulaşmaktadır [6]. TİİAB yapılan kişilerde doğru sonuç elde edilebilmesi için ilk şart yeterli örnekleme yapılmasıdır [38, 77]. Yeterli örneklem yapılan hastalarda karşımıza çıkan sorunlardan biri TİİAB sonucu önemi belirsiz atipi ve foliküler neoplazm şüphesi olarak raporlanan hastalar olup bu kategoriler malignite için yeterli kanıt olmayan durumlardır. FNS tanısı konan hastalarda moleküler testler veya lobektomi yapılması, ÖBA tanısı alan hastalarda ilk biyopsi sonucuna göre gereğinde 3 ay sonra TİİAB tekrarı önerilmektedir. İkinci biyopsi sonucunda benzer gelmesi halinde moleküler testler veya cerrahi tedavi önerilmektedir [6]. Bu lezyonlarda düşük malignite oranı göz önünde bulundurularak uygun tedavi seçmek zorlaşmaktadır. Burada uzun süredir birlikte uyumlu bir şekilde çalışan ve deneyimli ekibin önemi ortaya çıkmaktadır. Kliniğimizde TİİAB sonrasında ÖBA ve FNS olarak raporlanan nodüller multidisipliner olarak değerlendirilerek tedavi kararı verilmektedir.

Çalışmamızda TİİAB sonuçları ÖBA ve FNS olarak raporlanan ve opere edilen 172 hastanın sonuçları değerlendirildi. 155 hasta (%90.1) ÖBA nedeniyle opere edilirken, 17 hasta (%9.9) FNS nedeniyle opere edilmiştir. ÖBA tanılı 69 hastada (%45.5), FNS tanılı 10 hastada (%58.8) malignite saptandı. Yapılan çalışmalarda ÖBA ve FNS tanısı alan tiroid nodüllerinin malignite oranı tutarsızdır. Önceki araştırmalarda malignite oranı ÖBA saptanan hastalar için %15,7–%54,7 ve FNS saptanan hastalar için %16,8–%72,4 arasında değişmektedir [26, 27]. Ülkemizde Bayrak Y. ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada malignite oranı ÖBA tanılı nodüllerde %25, FNS tanılı nodüllerde %27.6 olarak bulunmuştur [78]. A. Zahid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ÖBA tanılı hastalarda malignite oranını %29.6 iken FNS tanılı hastalarda bu oran %47.1 olarak saptanmıştır [79]. Çalışmamızda malignite oranı yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamıza benzer şekilde malignite oranları yüksek çalışmalar da bulunmaktadır. Renshaw ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malignite oranı %53, Weber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise malignite oranı %44 olarak saptanmıştır [80, 81]. Raporlamadaki bu tutarsızlığın önemli bir nedeni, cerrahi

müdahale yapılacak hastaların seçiminde kullanılan kriterlerdir. Benzer şekilde çalışma popülasyonunda da farklılıklar vardır [82, 83].

Yapılan bir çalışmada ise ÖBA/FNS nedeniyle lobeistmektomi/ lobektomi uygulanan 73 hastanın 26'ında (%35,61) postoperatif patoloji sonucu malign olarak gelmiştir. Bu hastaların USG, histopatolojik sonuçları ve aile anamnezleri değerlendirildiğinde 19'una (%73,07) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış, yedi (%26,93) hasta klinik izleme alınmıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastaların 5 inde malignite bulunmuştur [84]. Yapılan çalışmalarda incelendiğinde tamamlayıcı tiroidektomi sonrası kontralateral malignansi riski %18-48 arasında görülmektedir [44, 85, 86]. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastaların üç tanesinde malignensi saptanmış olup, kontralateral malignansi riskini %23,07 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarından dikkat etmemiz gereken diğer bir konu ise operasyon tercihleridir. Çalışmamızda 136 (%73.6) hastaya total tiroidektomi uygulanırken, 36 hastaya (%26.4) lobektomi uygulanmıştır. Lobektomi yapılan hastalardan sonuçları malign saptanması üzerine 13 (%36) hastaya tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. Çakır B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 47 hasta değerlendirilmiş ve hastaların 13'sinde (%27.7) malignite saptanmış. Tedavi seçeneği olarak hemitiroidektomi önerilen hastaları değerlendirdikleri bu çalışmada, 4 hastaya (%23.4) tamamlayıcı tiroidektomi yapılması gerekmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak malignite riski görece düşük hastalarda hemitoridektominin mantıklı bir seçenek olarak önerilmiştir [85]. Ryu ve ark. ÖBA nedeniyle hemitiroidektomi yapılan hastaların %11,7 sinde tamamlayıcı tiroidektomi gerektiğini belirtmiştir [87]. Ancak birçok cerrahi klinikte olası ikinci bir operasyon riskinden çekinildiği için total tiroidektomi öncelikli tercih edilmektedir. Hemitiroidektomi sonrasında patoloji sonuçları malign çıkan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonları arasında takip rekürrens riskinin olması veya insidental tümör olasılığı sayılabilir.

Çalışmamızın dikkat çeken bir diğer sonucu ise total tiroidektomi yapılan ve patolojik değerlendirme sonucunda benign tanı alan 70 hasta ile patolojik değerlendirme sonucunda malign tanı alıp tümörün unilateral olduğu, tümörde lenfovasküler ve kapsül invazyonu izlenmediği 20 hastada(hastaların %52,3'ünde) lobektomi yeterli bir cerrahi tedaviydi.

USG tiroid nodüllerinde fizik muayene ile tespit edilemeyen tiroid nodüllerini ve lenf nodlarını saptamada yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan bazı çalışmalarda, tiroid nodülünün USG özelliklerini değerlendirip malignite riskini hesaplamak için kullanılabileceği bildirilmiştir [88]. USG’de halo işaretinin kaybolması, solid ve hipoekoik nodül, heterojen eko yapısı, irregüler kenarlar, mikrokalsifikasyon varlığı, bez dışına yayılım ve artmış vaskülarizasyon gibi özellikler malignite şüphesi taşıyan bulgulardır [89] . Çalışmamızda USG de saptanan bulgulardan nodülün solid yapıda olması ve mikrokalsifikasyon bulunması malignite açısından riskli bulunmuştur. Papini ve ark. [89], yaptıkları çalışmada kenar düzensizliğini ve mikrokalsifikasyon malignite ile ilişkili olduğunu saptamışlar. ÖBA tanısı almış 342 hastayı içeren bir çalışmada yazarlar hipervaskülaritenin histolojide malignite ile ilişkili bulunmuştur. Ryu ve ark. [87] yaptıkları çalışmada ÖBA saptanan hastalarda iki şüpheli malign USG bulgusu bulunması halinde malignite riskini %66.7 oranında arttığını göstermişlerdir [90] .

Çalışmamıza dahil edilen 172 hastanın; 121’i kadın (%70.3), 51’i erkekti (29.6). 121 kadın hastanın, 51 (%42.1)’inde ise malignite saptanırken, 51 erkek hastanın 28 (%54.9)’inde malignite saptanmıştır. İstatiksel olarak cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tiroid nodüler hastalıklarında TİİAB klinisyeni yönlendirecek altın standart tanı yöntemidir. Cerrahi tedavi kararını vermeden önce TİİAB sonucunun duyarlılık ve özgüllük oranlarının yüksek, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarının da düşük olması gereklidir. TİİAB özgüllük ve duyarlılığı %80-100 arasında değişmektedir. Ayrıca sitolojik-histolojik uyumsuzluk oranı %10-20 arasındadır. Literatürde bu oran foliküler lezyonlar söz konusu olduğunda %30’a ulaşmaktadır. Konvansiyonel teknik yerine USG eşliğinde TİİAB yapılarak örnekleme hatalarının azaltılması, hazırlanan sitolojik materyalin uzman patologlar tarafından değerlendirilmesi sağlanarak duyarlılık ve özgüllük değerlerinin artırılması mümkündür. Bu çalışmada sunulan verilerde olduğu gibi TİİAB sonucunda önemi belirsiz atipi ve foliküler neoplazi şüphesi gelen hastalarda malignite oranı azımsanmayacak derecede yüksektir. Tiroid nodüllerine yaklaşımda, ameliyat gerekliliğinin belirlenmesinde ve malignensinin doğrulanmasında USG eşliğinde yapılan TİİAB sonucunun klinik ve ultrasonografik bulgularla beraber değerlendirilmesi kanaatindeyiz. Hata oranının azaltılması klinisyen, radyolog, patolog arasında ortak bir dil geliştirilmesi ile mümkün olabilir. Patoloji raporu önemi belirsiz

atipi veya folliküler neoplazi şüphesi şeklinde raporlanmış olan hastaların, klinisyen tarafından yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, görüntüleme yöntemleri sonucu, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte elde edilen tüm sonuçların bir bütün olarak görülmesi ve cerrahi tedavi kararının bunların ışığında verilmesi gerekir.

Çalışmamız ÖBA ve FNS tanısı konan hastalarda malignite oranlarının az olmadığını göstermiştir. Çalışmamız ÖBA ve FNS tanısı konan hastalarda, güncel önerilerin aksine, total tiroidektominin daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. Bu durum, muhtemelen, klinisyenlerin ve hastaların ikinci bir cerrahi gerekliliği ortaya çıkabilme ihtimaline yönelik duydukları endişelerin bir ürünü olarak karşımıza çıkmaktadır. TİİAB sonucu ÖBA veya FNS olarak raporlanan hastalarda, özellikle de tek lobta solid nodülü olan hastalarda, lobektomi ve istmektomi önerilmesi gereken cerrahi tedavi yaklaşımı olup postoperatif dönemde histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gerekirse tamamlayıcı tiroidektomi önerilmelidir. Aynı hasta grubunda hastaların klinik, laboratuvar ve USG bulgularına göre seçilmiş vakalarda total tiroidektomi önerilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamız ÖBA ve FNS tanısı konan hastalarda malignite oranlarının az olmadığını göstermiştir. Çalışmamız ÖBA ve FNS tanısı konan hastalarda, güncel önerilerin aksine, total tiroidektominin daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. Bu durum, muhtemelen, klinisyenlerin ve hastaların ikinci bir cerrahi gerekliliği ortaya çıkabilme ihtimaline yönelik duydukları endişelerin bir ürünü olarak karşımıza çıkmaktadır. TIİAB sonucu ÖBA veya FNS olarak raporlanan hastalarda, özellikle de tek lobta solid nodülü olan hastalarda, lobektomi ve istmektomi önerilmesi gereken cerrahi tedavi yaklaşımı olup postoperatif dönemde histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gerekirse tamamlayıcı tiroidektomi önerilmelidir. Aynı hasta grubunda hastaların klinik, laboratuvar ve USG bulgularına göre seçilmiş vakalarda total tiroidektomi önerilebilir.

KAYNAKÇA

- [1] Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15:1270-80.
- [2] Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764-71.
- [3] Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-93.
- [4] Supit E, Peiris AN. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *South Med J* 2002; 95(5):514-9.
- [5] Ferlay J, Bray F, Pisani P. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, version 1.0, Lyon: IARC Press, 2001.
- [6] Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2023; 33:1039.
- [7] Olson MT, Clark DP, Erozan YS, et al. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of 'atypia of undetermined significance.' *Acta Cytol* 2011;55:518–525.
- [8] Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, et al. Coming to terms with NIFTP: A provisional approach for cytologists. *Cancer Cytopathol* 2016;124:767–772.
- [9] Gharib H and Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid:an appraisal. *Annals of internal medicine* 1993. 118(4): 282-289.
- [10] Dere F. *Anatomi Ders Kitabı* 1994, Ankara: Günes Kitapevi. 498-501.
- [11] Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Skandalakis JE (Int Ed.). *Surgical Anatomy The Embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery.* Greece: Paschalidis Medical Publications 2004: 1-116.
- [12] Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kisin E, et al. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goitres. *Endocr Pract* 2000;6(1):5-7.
- [13] Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT. Preoperative evaluation and predictive value of fineneedle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg* 1998;187(5):494-502.
- [14] Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule:Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.*1995;155:2418.
- [15] Baloch Z. et al; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease.*THYROID.* 2003:13-126.

- [16] Ross DS. Laboratory assessment of thyroid dysfunction. In: Rose BD, ed. Up To Date. Wellesley, MA: Up To Date, 2005.
- [17] Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2016; 22(5):622-39.
- [18] Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 3:169-75.
- [19] Remonti LR, et al;. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2015; 25(5):538-50.
- [20] Haugen, BR et al., 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2016. 26(1): p. 1-133.
- [21] Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al. Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. AJR AM J Roentgenol 2017; 208:1331.
- [22] Kang KW, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxy glucose Özsan ve ark. 62 Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi Cilt: 7, Sayı:27, Yıl:2016.
- [23] Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, et. al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 2007;48:221-6.
- [24] La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer. 1991;67:2137-41.
- [25] Tollin SR, Fallon EF, Mikhail M, Goldstein H, Yung E. The utility of thyroid nuclear imaging and other studies in the detection and treatment of underlying thyroid abnormalities in patients with endogenous subclinical thyrotoxicosis. Clin Nucl Med. 2000;2.
- [26] Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: Multicenter retrospective study. Radiology. 2008;247:762-70.
- [27] Hamburger JI, Miller JM, Kini SR, et al.: Clinical pathological evaluation of thyroid nodules . and book and Atlas Private Publication, 1979 pp:37-47.
- [28] Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al.: Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in management of nodular thyroid disease. The Am Surgeon 59:415-8, 1993.
- [29] Gharib H, et al; European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract. 2010;16Suppl 1:1-43.

- [30] Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch.* 2008;453:433-40.
- [31] De May RM. Thyroid. In: *The Art and Science of Cytopathology. Vol II: Aspiration Cytology.* Chicago, IL:ASCP Press, 1996:703-78.
- [32] Raj MD, Grodski S, Woodruff S, Yeung M, Paul E, Serpell JW. Diagnostic lobectomy is not routinely required to exclude malignancy in thyroid nodules greater than four centimetres. *ANZ J Surg.* 2012;82:73-7.
- [33] Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154:1838- 40.
- [34] Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol* 2011;55:544–548.
- [35] Souteiro P, Polo ´nia A, Eloy C. Repeating thyroid fine needle aspiration before 3 months may render increased nondiagnostic results. *Clin Endocrinol* 2019;91:899–900.
- [36] Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal.* 2017; 6(5):225-37.
- [37] Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):99-110.
- [38] L. V. a. s. J. m. M. e. a. Baloch ZW, «Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions,» %1 içinde : *a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference.*, 2008.
- [39] Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* New York, NY: Springer; 2009.
- [40] Glass RE, Levy JJ, Motanagh SA, et al. Atypia of unde termined significance in thyroid cytology: Nuclear atypia and architectural atypia are associated with different mo lecular alterations and risks of malignancy. *Cancer Cyto pathol* 2021;129:966–972.
- [41] Robbins Basic Pathology 7. edition, eylül 2003;730-740.
- [42] Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. *Clin Lab Med.*1993; 13:699.
- [43] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- [44] Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
- [45] Biersack HJ, Grünwald F(ed). *Thyroid Cancer. Second edition,* Springer Verlag BerlinHeidelberg New York 2005:1-21.

- [46] Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): Prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *EJSO* 2006;32;1144-1148.
- [47] Kaynaroglu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi'de. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; Bölüm 164, 2004; 1571-81.
- [48] M. Colonna, E. Grande, J.G. Jonasson, Eurocare Working Group, Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983–1994 (EUROCare-3 study), *Eur J Cancer*, 2006; 42:2598–2608.
- [49] Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
- [50] J.-B. Veyrieres, F. Albarel, J. Vaillant Lombard, J. Berbise, F. Sebagc, C. Oliver, P. Petit, A threshold value in Shear Wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: A reality? *European Journal of Radiology* 81 (2012) 3965– 3972.
- [51] Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave élastographie: a new ultrasound imaging mode for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:5281–8.
- [52] Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.
- [53] Tezelman S. Tiroid Tümör Agresivite Belirleyicileri. İn: Ünal G, Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.2000; 290-8.
- [54] Başkan S, Koçak S. Papiller Tiroit Karsinomu, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 383-9.
- [55] Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, Bence I. Ultrasonographic evaluation of 72 benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin. Ultrasound* 1994;22:71-76.
- [56] B. E. V. Solbiati L, «Contribution of color flow mapping to the differential diagnosis of the thyroid nodules,» %1 içinde *radiology society of North America Meeting*, 1990.
- [57] Ünal G. Papiller Tiroid Kanseri İn: Ünal G. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000;336-48.
- [58] Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1540-1544.
- [59] Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154:127-135.
- [60] Aydınтуğ S. Foliküler Tiroit Karsinomları, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 391-6.

- [61] Ünal G. Diferansiye Tiroid Kanserinde Uzak Metastazların Tedavisi in: Ünal G, Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 386-97.
- [62] Doherty GM. Follicular Neoplasms of the Thyroid. In: Clark OH, Duh QY, eds. Textbook of Endocrine Surgery. 1997; 95-102.
- [63] İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları güneş tıp kitabevleri 2012;2:1967-2027.
- [64] Hay ID. Thyroid cancer. Curr Ther MT med 1991;3:931-935.
- [65] Eilers SG, LaPolice P, Mukunyadzi P, et al. Thyroid fine-needle aspiration 72 cytology: Cancer Cytopathol 2014;122:745-50.
- [66] Moley JF. Evidence-based Approach to the Management of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. World J Surg, 2007.
- [67] Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25:567-610.
- [68] Ünal G, Çerçel A. Medülller Tiroid Kanseri İn: Ünal G ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 422- 35.
- [69] Kloos RT. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Thyroid, 2009.
- [70] Ünal G, Çerçel A. İndiferansiye Tiroid Kanseri (Anaplastik Kanser) İn: Ünal G ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 436-43.
- [71] Are, C. ve Shaha A.R., (2006). "Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches", Annals of surgicaloncology,13(4):453-464.96.
- [72] Green, L.D., Mack, L. ve Pasiaka, J.L., (2006). "Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies", JournalofSurgicalOncology,94:725–36.
- [73] Yau, T., Lo, C.Y., Epstein, R.J., Lam, A.K., Wan, KY. ve Lang, B.H., (2008). " Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma:;Annalsofsurgicaloncology,15(9):2500-2505.
- [74] İşgör A. Anatomi. İşgör A (Editör). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi'nde. 1.Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp; 2000:515-40.
- [75] Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal In: Schwartz SI (Ed.) Principles of Surgery. 8th ed. New York: F.C.Brunicardi - Hill Book Comp; ch 37, 2005:1395-470.
- [76] Thompson NW. Thyroid Gland. In: Greenfield LJ (Ed.). Surgery, Scientific Principles And Practise. 2nd Ed. New York: Lippincott-Raven Publishers; ch 56, 1997:1283-308.
- [77] 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 Cytopathol. 2007;111:306-315. 12.

- [78] Yaprak B, et al., Eruyar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC endocrine disorders* 2020; 530-9.
- [79] A. Zahid , W. Shafiq , K. S. Nasir et al. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV; a subcontinent perspective. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Jan 29;23:100250.
- [80] Renshaw A. Focal features of papillary carcinoma of the thyroid in fine-needle aspiration material are strongly associated with papillary carcinoma at resection. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(2):208-10.
- [81] Weber D, Brainard J, Chen L. Atypical epithelial cells cannot exclude papillary carcinoma in fine needle aspiration of the thyroid. *Acta Cytol*. 2007;52(3):320-24.
- [82] Cavalheiro BG, Leite AK, de Matos LL, Miazaki AP, Ientile JM, Kulcsar MA, Cernea CR. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV: retrospective data from a tertiary center. *Int J Endocrinol Metab* 2018;Jan;16 (1).
- [83] Chirayath SR, Pavithran PV, Abraham N, Nair V, Bhavani N, Kumar H, et al. Prospective study of Bethesda categories III and IV thyroid nodules: outcomes and predictive value of BRAFV600E mutation. *Ind J Endocrinol Metab* 2019 May;23(3): 278.
- [84] Altın F, Paksoy M. Bethesda III Olan Tiroid Nodüllerinde Hemitiroidektomi ya da Total Tiroidektomi Tercih Ederken Nelere Dikkat Edilmeli? Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, İstanbul, Türkiye. *Haseki* 2020; 58: 293-300.
- [85] Çakır B, Bilginer MC, Özdemir D, et al. Hemithyroidectomy Seems to be a Reasonable Initial Surgical Approach in Bethesda Category III. *Turk J Endocrinol Metab* 2018;22:57- 63.
- [86] Ibrahim B, Forest VI, Hier M, Mlynarek AM, Caglar D, Payne RJ. Completion thyroidectomy: predicting bilateral disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;44:23.
- [87] Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: Surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 109-114.
- [88] 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: 3411-3417.
- [89] 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: 1941-1946.
- [90] Ophir J, Alam SK, Garra B, et al. Elastography: Ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng H* 1999; 213: 203-233.
- [91] WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10, (Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J), 2017.

- [92] Rago T, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fnac in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):763-70.
- [93] Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
- [94] Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology.

