



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUCU ÖNEMİ
BELİRSİZ ATİPİ VE ÖNEMİ BELİRSİZ FOLİKÜLER LEZYON
OLAN HASTALARIN MALİGNİTE RİSKİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

DR. SENA AKÇA

TEZ DANIŞMANI:

DR. ÖĞR. ÜYESİ MERVE ÇATAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tokat-2025



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUCU ÖNEMİ
BELİRSİZ ATİPİ VE ÖNEMİ BELİRSİZ FOLİKÜLER LEZYON
OLAN HASTALARIN MALİGNİTE RİSKİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

DR. SENA AKÇA

TEZ DANIŞMANI:

DR. ÖĞR. ÜYESİ MERVE ÇATAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tokat-2025

TEŞEKKÜRLER

Öncelikle tez sürecimde ve asistanlık eğitim sürecinde hiçbir desteğini esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve Çatak’a Endokrinoloji bilim dalını bizlere sevdirdiği, öğrettiği ve her zaman hem teorik dersler ile hem de poliklinik-servis eğitimi sürecinde yanımda olduğu için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Yine iç hastalıkları uzmanlığı asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerini ve bilgilerini biz öğrencilerinden esirgemeyen çok değerli hocalarımız Prof.Dr. Abdullah Özgür Yeniova, Prof. Dr. Abdurrahman Şahin, Prof.Dr. Ayşe Kefeli, Prof. Dr. Türker Taşlıyurt, Doç. Dr Şafak Şahin, Doç.Dr Hakan Şıvgın, Dr. Öğr. Üyesi Berrin Akın, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla uzun, Dr. Öğr. Üyesi Nilgün Savaş’a teşekkür ediyorum.

Asistanlığımın son dönemlerinde çalışma imkânı bulamadığım emekli olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Yıldırım ve Prof. Dr. Faruk Kutlutürk’e ve birimizden ayrılan ancak eğitimimde katkıları olan Dr. Mustafa Başak hocamıza teşekkür ederim.

Asistanlığımda ve hayatımda çok önemli yerleri olan hekimliklerine çok güvendiğim, bu zorlu süreçte çalışırken hem eğlenip hem de öğrenip güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili kıdemlilerim Uzm.Dr. Murat Tok ve Uzm.Dr. Özge Büyükahışa ve aynı şekilde uzmanlık sürecini beraber geçirdiğim değerli bir hekim ve sevgili arkadaşım Araş. Gör. Dr. Fatma Nur Esmâ Akdağ’a içtenlikle teşekkür ederim.

Bu süreçte ve tüm hayatımda maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen canım annem ve babam Sebile Akça, Şinasi Akça’ya, canım ablam ve abim Nida Över, Fatih Över’e ve sevgili arkadaşlarım Büşra Tepebaşı, Dr. Ayşenur Güneş, Dr. Hatice Nur Öztürk, Dr Elif Hergün Çinkılıç, Dr. Dila Esranur Saraçoğlu’na çok teşekkür ederim.

Dr. Sena AKÇA

ÖZET

Amaç;

Tiroid nodülleri, çok sık tespit edilen lezyonlardır. Nodüllerin takibinin önemi malignite potansiyeli nedenlidir. Bethesda sınıflaması takip ve tedavi yaklaşımı için kullanılmaktadır. Ancak bethesda-3 nodüller takip ve tedavi yaklaşımı için en belirsiz kategoridir ve literatürde de görülmektedir ki belirgin heterojenlik mevcuttur. Merkezlerin hasta popülasyonu, klinisyenlerin, radyologlar ve patologların tecrübesi, sevk alım kapasitesi de bu çeşitliliğin nedenlerindendir. Bu tez çalışmasının amacı, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu "önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon" (Bethesda III) olarak raporlanan tiroid nodüllerinde malignite riskini etkileyen faktörleri belirlemektir. Bu grubun yönetimine katkısunabilecek öngörü parametrelerinin ortaya konulması ve kendi hastanemizdeki veri sonuçlarının literatürle uyumluluğunun değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Metod;

Çalışmamızda 31.12.2013-31.12.2023 tarihleri arasında tiroidektomi yapılmış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Operasyon öncesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon olan, 18-80 yaş aralığındaki, kronik böbrek, kronik karaciğer ve aktif enfektif hastalığı olmayan, hematolojik hastalığı, prednol kullanımı olmayan ve patolojik veri-spesmenleri yeterli olan hastalar ve nodülleri çalışmaya alınmıştır. Demografik özellikler, laboratuvar, ultrasonografi bulguları, patoloji verileri, ek hastalık varlığı, tiroid tedavi süreçleri değerlendirilip kayıt altına alınmıştır.

Bulgular;

Çalışmaya önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon sonucu ve devamında tiroidektomi öyküsü olan çalışma kapsamına uygun 336 nodl belirlenmiştir. Hastaların 288'i kadın ve 48'i erkekti. Ortalama yaşları $48,6 \pm 11,7$ yıl olarak bulunmuştur. Daha genç yaşlar ve <55 yaş ($p < 0,001$), ötiroidi durumu ($p:0,004$), hipoejojen görünüm ($p:0,016$), solid içerik ($p:0,004$), düzensiz kenara sahip olmak ($p:0,001$), görece daha küçük nodüller ($p:0,010$) ve ek malignite varlığı ($p:0,008$) bethesda-3 nodullerde malignite için anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde nodul uzunluğu ($p:0,011$) ve boyutu ($p:0,020$), içeriği ($p:0,004$), kenar düzeni ($p:0,001$), ejojenitesi ($0,002$), yaş gruplaması ($p:0,046$) anlamlı

bulunmuş olup çok değişkenli regresyon analizinde anlamlılık devam etmemiştir.

Sonuç;

Merkezimizde önemi belirsiz atipi sonuçlandırma yüzdesi %23 ile önerilen yüzdeden yüksek bulunmuştur. Önemi belirsiz atipilerdeki malignite oranı ise (%31,1) literatürle uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Primer malignitesi olan hastalarda bethesda-3 nodüllerde malign sonuçlanma durumu ilk olması nedeni ile literatür için değerli bir veridir. Önemi belirsiz atipilerde alt patolojik kategorilerin önemi birçok çalışmada belirlenmiş olup bizim çalışmamızda yeterli ayırım yapılamamıştır. Çalışmamızın sonucunda ek malignitesi olan hastalar, ultrason değerlendirmeleri ve yaş malignite için dikkatle değerlendirilmelidir kanısına varılmış olup parametreler çoklu regresyon analizi ile de değerlendirilmiş ve birçok etkenin birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler; Bethesda sınıflaması, önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz foliküler lezyon, tiroid nodül, ince iğne aspirasyon biyopsi

ABSTRACT

Aim;

Thyroid nodules are among the most frequently detected lesions. The importance of their follow-up lies in their malignant potential. The Bethesda classification is commonly used to guide follow-up and treatment strategies. However, Bethesda category III nodules remain the most indeterminate group in terms of clinical management, and the literature demonstrates considerable heterogeneity in this category. Factors contributing to this variability include differences in patient populations, as well as the experience of clinicians, radiologists, and pathologists, and referral patterns across centers.

The aim of this thesis is to identify the factors influencing the risk of malignancy in thyroid nodules reported as “atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance” (Bethesda category III) on fine-needle aspiration biopsy. It also seeks to define predictive parameters that may contribute to the management of this group and to evaluate whether the data from our institution are consistent with findings reported in the literature.

Methods;

In our study, patients who underwent thyroidectomy between December 31, 2013, and December 31, 2023, were retrospectively reviewed. The study included patients aged 18–80 years whose preoperative fine-needle aspiration biopsy results were reported as atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS), who had no chronic renal disease, chronic liver disease, active infectious disease, hematological disorder, or corticosteroid (prednisolone) use, and whose pathological specimens were adequate for evaluation. Demographic characteristics, laboratory results, ultrasonographic findings, pathological data, comorbidities, and thyroid treatment processes were assessed and recorded.

Results;

A total of 336 nodules with an initial cytological diagnosis of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) and subsequent thyroidectomy were identified within the study cohort. Of the patients, 288 were female and 48 were male. The mean age was 48.6 ± 11.7 years. Younger age and <55 years ($p < 0.001$),

euthyroid status ($p=0.004$), hypoechogenic appearance ($p=0.016$), solid composition ($p=0.004$), irregular margins ($p=0.001$), relatively smaller nodule size ($p=0.010$), and the presence of an additional malignancy ($p=0.008$) were found to be significantly associated with malignancy in Bethesda category III nodules.

In univariate logistic regression analysis, nodule length ($p=0.011$) and size ($p=0.020$), composition ($p=0.004$), margin regularity ($p=0.001$), echogenicity ($p=0.002$), and age grouping ($p=0.046$) were significantly associated with malignancy; however, significance did not persist in multivariate regression analysis.

Conclusion;

In our center, the rate of AUS diagnoses was found to be 23%, which is higher than the recommended percentage. The malignancy rate among AUS cases (31.1%) was consistent with the literature. The observation that Bethesda category III nodules were malignant in patients with a primary malignancy represents a novel and valuable contribution to the literature. Although the significance of subpathological categories within AUS has been emphasized in many studies, sufficient differentiation could not be achieved in our study.

In conclusion, patients with an additional malignancy, ultrasonographic findings, and age should be carefully evaluated in terms of malignancy risk. Our analyses further demonstrated, through multivariate regression, that multiple parameters should be considered together when assessing the risk of malignancy.

Keywords; Bethesda classification, atypia of undetermined significance (AUS), Follicular lesion of undetermined significance (FLUS), thyroid nodule, fine-needle aspiration biopsy (FNAB)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET.....	iv-v
ABSTRACT.....	vi-vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix-x-xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii-xiv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	28
BULGULAR	29
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	56
KAYNAKÇA.....	57

KISALTMALAR

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimule edici hormon

ST3: Serbest T3

ST4: Serbest T4

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

HCG: Human koryonik gonadotropin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin

TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbumin

OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları

ANTI-TPO: Anti tiroid peroksidaz

ANTI-TG: Anti tiroglobulin

TG: Tiroglobulin

IRMA: İmmunoradyometrik assay

RIA: İmmunoradyometrik analiz

TRab: TSH reseptör antikoru

RAIU: Radyoaktif iyot uptake

TFT: Tiroid fonksiyon testi

RAİ: Radyoaktif iyot

TEMĐ: Türkiye endokrin ve metabolizma derneği

TSab: Tiroid uyarıcı antikor

TSI: Tiroid uyarıcı immunglobulin

TSHR: TSH reseptörü

LT4: Levotiroksin

PTK: Papiller tiroid kanseri

GNAS: Gs alfa alt birimi

EZH-1: Zeste homolog geni

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

GGT: Gebeliğin geçici tirotoksikozu

USG: Ultrasonografi

TIRADS: Tiroid görüntü raporlama ve veri sistemi

ATA: Amerikan tiroid birliği

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron emisyon tomografisi

FDG: Florodeoksiglukoz

ÖBA: Önemi belirsiz atipi

ÖBFL: Önemi belirsiz foliküler lezyon

BKİ: Beden kitle indeksi

WBC: Beyaz kan hücreleri

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

NEU: Nötrofil titresi

LYN: Lenfosit titresi

PLT: Platelet sayısı

MPV: Ortalama platelet hacmi

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

PLR: Platelet/lenfosit oranı

SII: Sistemik inflamatuvar indeks

ÖNG: Ötiroid noduler guatr

ÖMNG: Ötiroid multinoduler guatr

MNG: Multinoduler guatr

DM: Diyabetes mellitus

HBA1C: Glikozile hemoglobin

NIFT-P: Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı

MEN-2: Multiple endokrin neoplazi

AKŞ: Açlık kan şekeri

BRAF: Serin-trenin protein kiraz geni

BRAF V600E: BRAF geninde 600.kodonda valinin glutamat ile yer değişimi ile oluşan gen mutasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Tiroid bezi ve komşu yapıları



TABLolar DİZİNİ

Tablo-1. TSH reseptör antikorları kullanım alanları

Tablo-2. Hipotiroidi etiyojisi

Tablo-3. Tirotoksikoz ve ilişkili durumlar

Tablo-4. Tiroid nodüllerinde maligniteyi düşündürebilecek özellikler

Tablo-5. Normal tiroid bezinin ultrasonografi özellikleri

Tablo-6. Nodül içerik özellikleri

Tablo-7. Tiroid görüntü raporlama ve veri sistemi (TIRADS)

Tablo-8. Amerikan tiroid birliği 2015 klavuzu 5 sonografik patern

Tablo-9. Bethesda sistemine göre ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları

Tablo-10. Hastaların yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi değerleri

Tablo-11. Hastaların tiroid fonksiyonları, tanı ve tedavi durumları verileri

Tablo-12. Hastaların diyabetes mellitus (DM), maligniteye sahip olma durumları

Tablo-13. Hastaların tiroid nodül sayısı, boyutu ve yerleşim yerleri

Tablo-14. Hastaların tiroid nodül ultrasonografi bulguları

Tablo-15. Hastaların tiroid hormon ve otoantikor düzeyleri

Tablo-16. Hastaların tam kan sayımı sonuçları

Tablo-17. Hastalara uygulanan cerrahi şekilleri

Tablo-18. Hastaların patoloji sonuçları

Tablo-19. Hastaların tümör boyutu ve invazyon durumları

Tablo-20. Yaş, cinsiyet, BKİ'nin benign ve malign durum karşılaştırması

Tablo-21. Tiroid fonksiyonları, tanı, tedavinin benign ve malign durum karşılaştırması

Tablo-22. Diyabetes mellitus, ek malignite ve cerrahi şeklinin benign, malign durum karşılaştırması

Tablo-23. Nodül sayısı, boyutu, yerleşim yerleri benign ve malign durum karşılaştırması

Tablo-24. Ultrasonografi bulgularının benign ve malign durum karşılaştırılması

Tablo-25. Tiroid hacim, USG bulguları, tiroid fonksiyonu, laboratuvar testlerinin benign ve malign durum karşılaştırılması

Tablo-26. Tam kan sayımı sonuçlarının benign ve malign durum karşılaştırılması

Tablo-27. Parankim patolojilerinin benign ve malign durum karşılaştırılması

Tablo-28. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonuçları ve nodul uzunluklarının benign ve malign olma durumu karşılaştırılması

Tablo-29. Malign hastalık için risk faktörü analizi

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUCU ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ/ÖNEMİ BELİRSİZ FOLİKÜLER LEZYON OLAN HASTALARIN MALİGNİTE RİSKİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. Giriş-Amaç

Tiroid nodülleri, dünya genelinde sık karşılaşılan bir patolojidir (1). Özellikle iyot eksikliği görülen bölgelerde, fizik muayene ile toplumun en az %4'ünde, ultrasonografi (USG) ile ise hastaların %50'sinden fazlasında nodül tespit edilmektedir (2). Tiroid kanseri, en sık görülen endokrin malignite olup; manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve tiroid ultrasonografisi sırasında insidental olarak saptanan nodüllerin yaklaşık %5–13'ünde tiroid kanseri görülmektedir (3). Nodüllerin malignite potansiyeli nedeniyle gerekli durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmakta; bu biyopsilerin sonuçları tedavi planlaması ve hasta takibi açısından büyük önem taşımaktadır.

Tiroid nodüllerinin sitopatolojik sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan Bethesda Sistemi ilk olarak 2007 yılında yayınlanmış ve 2017 yılında revize edilmiştir. Ve en son da 2023 de özellikle Bethesda 3 noduller alt kategorilendirmesi açısından revize olmuştur (4). Bu sistem genel olarak altı kategori içermektedir:

*Bethesda I: Tanısal olmayan

*Bethesda II: Benign

*Bethesda III: Önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL)

*Bethesda IV: Foliküler neoplazi

*Bethesda V: Malignite şüphesi

*Bethesda VI: Malign (5, 6)

Özellikle Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) kategorisinde yer alan nodüllerin takibi ve tedavi kararı konusunda klinisyenlerin karşılaştığı belirsizlikler, bu grubun daha ayrıntılı değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu kategori, nükleer atipi içeren lezyonlar, makro-mikrofoliküler yapılar içeren karışık mimarili lezyonlar, onkositik değişiklikler gösteren hücreler ve yetersiz örnekler gibi heterojen bir grubu kapsamaktadır. Bethesda III kategorisinde

yer alan nodüller için malignite oranı farklı çalışmalarda %6 ila %48 arasında bildirilmiştir (3). Bu geniş varyasyon, kategoriye dair tartışmaları artırmakta ve karar sürecini zorlaştırmaktadır (7).

Bethesda sistemine göre, Bethesda IV, V ve VI kategorilerinde cerrahi tedavi önerilirken; Bethesda III sonucunda ise genellikle ikinci bir İİAB yapılması ve benzer sonucun tekrar alınması durumunda cerrahi planlanmaktadır. Bu nedenle ÖBA/ÖBFL tanısı alan hastalarda malignite riskini öngörebilecek, kolay erişilebilir ve güvenilir parametrelere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Moleküler testler bu alanda değerli olsa da maliyetli olmaları ve her merkezde erişilebilir olmamaları önemli sınırlılıklar teşkil etmektedir. Buna karşın hemogram ve diğer rutin laboratuvar testleri gibi parametreler, kolay ulaşılabilir olmaları açısından avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, ultrasonografi özellikleri de malignite açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz kenarlar ve artmış vaskülarite gibi sonografik özellikler ile malignite arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (8, 9)

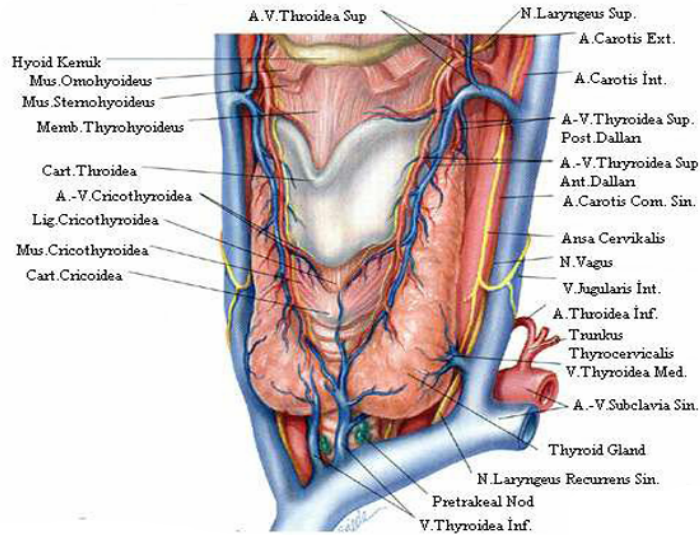
Bu bağlamda klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile Bethesda III grubundaki nodüllerin malignite riskinin daha iyi öngörülmesi; böylece gereksiz cerrahilerin önlenmesi ve yüksek riskli hastaların doğru şekilde yönlendirilmesi mümkün olabilir.

Bu tez çalışmasının amacı, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu "önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon" (Bethesda III) olarak raporlanan tiroid nodüllerinde malignite riskini etkileyen faktörleri belirlemektir. Bu kapsamda, hastaların demografik özellikleri, tiroid ultrasonografi bulguları, laboratuvar verileri ve eşlik eden hastalıklarının (örneğin diyabet, diğer maligniteler) malignite ile olan ilişkisi araştırılarak, bu grubun yönetimine katkı sunabilecek öngörü parametrelerinin ortaya konulması ve kendi hastanemizdeki veri sonuçlarının literatürle uyumluluğunun değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Tiroid Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisine Genel Bakış

Tiroid bezinin embriyonel hayatın 4.haftasında bir ve ikinci yutak cebinin anterior tarafındaki tomurcuktan gelişimi başlar. Bu bölge farinksin ventral duvarının orta kısmıdır ve endodermal kalınlaşma başlar sonrasında ductus thyroglossusu divertikül halinde oluşturur. Bu oluşum anterior ve inferiora doğru ilerleyerek büyür ve alt ucu boyunca ikiye ayrılır hücre sütunları oluşturulur. Hücre sütunları isthmus ve yan lobları oluşturur bazen ise orta bölgesi de gelişerek pyramidal lobu oluşturabilir. ŞEKİL-1 TİROİD BEZİ VE KOMŞU YAPILARI



Devamında ductus thyroglossus kapanır ve üst bölgesi yetişkinde ağız içinde foramen caecum olarak isimlendirilir. İki ve üçüncü trakea halkası seviyesinde sağ, sol lob ve isthmus olarak bulunur. Loblar 4-5 cm uzunluk, 2-3 cm genişliğe sahiptir. Bez fibröz kapsül ile çevrilidir, trakeanın iki tarafına bağ doku ile bağlanır ve iki lob halindedir. Bezin büyüklüğü ve ağırlığı kişinin iyot alımı, yaşı, kilo ve cinsiyetine göre değişir ve ortalama 20 gramdır, bazı çalışmalarda 25 gram olarak da geçer (10, 11, 12, 13, 14)

Tiroid bezi iyot eksikliği olan bölgelerde daha büyüktür ve gebelikte de büyüklüğü artış gösterir. Tiroid bezi bez parankiminin içini bölmeler halinde ayıran çevresinden iç bölgelere ilerleyen bir bağ dokusu ile örtülmektedir ve folikülleri saran yoğun bir kan ve lenfatik kılcal damar ağı ile çevrili ileri derecede damarlanmış bir organdır. Kılcal kan damarlarının endotel hücreleri diğer endokrin organları gibi pencereci yapıya sahiptir ki bu yapı ile endokrin

organlarda bez hücreleri ve kılcal damarlar arasında geçişi kolaylaştırır (15).

Tiroid fonksiyonları hipotalamo-hipofizer aks ile ciddi bir kontrol altında düzenlenmektedir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamustan salınarak hipofizden tiroid stimule edici hormon (TSH) salınmasında görevlidir ve böylece folikül epitelinin yüksekliği artar, kolloid miktarı ve folikül büyüklüğü azalır. Folikül taban zarı TRH reseptörleri içerir (14)

TSH, iyot alımı da dahil olmak üzere tiroid hormon üretimindeki enzimatik süreçlerde görevlidir. Bez foliküllerinden salgılanan hormonların %85'i T4, %15'i ise T3'tür. Bu hormonların çoğu proteinlere bağlıdır çok az bir kısmı serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) olarak bulunur ve bunlar özgül reseptörlerine bağlanma yeteneğini taşır. Aktif form serbest T3'tür ve dokularda deiyodinizasyon enzimi ile T4'ten T3 dönüşümü gerçekleşir. Serbest T4 ve serbest T3 hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feed back etkiye de sahiptir. (16)

2.2. İyot

İyot tiroid hormonlarının yapısında bulunan ve hem eksikliği hem fazlalığında tiroid hormon bozukluklarına neden olan önemli bir elementtir. İyot eksikliği olmayan toplumlarda tiroid hastalıklarının en sık nedeni otoimmün nedenlerdir ki bunların en önemlileri graves hastalığı, hashimoto tiroiditi ve postpartum (sessiz) tiroidittir. İyot eksikliği olan bölgelerde ise nodüler tiroid hastalıkları sıklıkla görülmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde iyot eksikliği bilişsel gelişimi ve büyümeyi bozar. İyot eksikliğinde hormon üretiminin artırılması amaçlı devamlı bir bez uyarısı olması sonucunda tiroid bez hastalıkları görülür. Bir çalışmada popülasyondaki iyot alımındaki değişikliklerin graves hastalığı ve kanser gelişim riskini değiştirmediği belirtilmekle beraber iyot alımındaki iyileşmenin tiroid kanseri alt tipleri açısından daha diferansiye formlarda olmasını sağladığı belirtilmiştir. Bu nedenle iyot alımının takibi toplumlarda tiroid bozukluklarının engellenmesi açısından koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli bir parçasıdır. (17,18)

2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid disfonksiyonu bulguları olmayan ve tiroid hastalığı bulunmayan hastalara tarama amaçlı sadece TSH bakılması yeterlidir. Kan değerlendirilmelerinde serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri nispeten sabit kalır. Bu hipotalamohipofizer aks sayesinde.

Tiroid hormonları ve TSH birbiri ile uyum içinde değişir. Tiroid hormonları için referans değerleri geniş bir aralığı temsil eder, özellikle T4 için bu durum böyledir. Bir hastayı hipo/hipertiroidi yapabilmek için yeterli tiroid hormon seviyeleri referans dışı değerde olmayabilir (örneğin subklinik hipo/hiper tiroidi). Bu nedenledir ki TSH tiroid disfonksiyon değerlendirilmesinde ön tanı/tarama testi olarak kullanılır. Ve diğer bir önemli nokta da tiroid hormonlarındaki minimal bir değişiklik TSH düzeyinde belirgin değişimlerin nedeni olabilir (19).

Ek bir hastalık süreci bulunmadıkça TSH değerinin normal olması primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Tiroid hormon değişimlerinden TSH'nın incelikle etkilenmesi bu durumu güçlendirir ve tarama testi olarak kullanımını sağlamıştır. Hipotiroidi semptomları olan hasta durumunda ise TSH ve serbest T4 düzeyinin birlikte, hipertiroidi semptomları olan hastalarda ise TSH ile birlikte serbest T4 ve serbest T3 bakılması uygundur.

Serbest T4 ölçümünde altın standart yöntem equilibrium dializidir. Ancak bu yöntem özel laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Laboratuvarlarda kullanılan yaygın yöntem ise immunometrik yöntemlerdir. Total T4 miktarı hem proteinlere bağlı hem de bağlı olmayan sT4 düzeyini ifade etmektedir. Serumdaki T4'ün çok büyük bir kısmı ki bu değer %99,97 kadardır tiroksin bağlayıcı globuline (TBG), transtiretin'e (tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA)) ve albümine bağlıdır. Tiroid hormonlarının bağlandığı protein düzeyi hastalıklar, ilaçlar gibi nedenlerle değişiklik gösterdiğinde veya bağlanma afiniteleri değiştiğinde total T4 ve T3 sonucu yanıltıcı olur. Bu nedenle immunometrik yöntemlerle yapılan sT4 ölçümleri total ölçüme göre daha sık kullanılır. Serbest T3 düzeyleri daha yüksek değişkenlik göstermesi nedeni rutin bakılmaz, TBPA ve TBG'ye daha az, albümine ise daha güçlü bağlıdır. Serbest T3 ölçümü önerilen durumlara hipertiroidi-tirotoksikoz ayrımı, bazı ilaçların kullanımında tiroid fonksiyon bozukluğu şüphesi (amiodaron, propranolol vb), hipertiroidi tedavi takibi, ötiroid hasta sendromu ve ciddi iyot yetersizliği örnek verilebilir (20)

2.4. Tiroid Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalıklarında (OİTH) pozitif antikor değerleri mevcuttur. Tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) graves hastalığında %60-90, hashimoto tiroiditinde ise %95-100 pozitiflik gösterir. Anti-TPO, OİTH tanısı için kullanımının yanı sıra aşıkâr hipotiroidiye geçebilecek subklinik hipotiroidili hastalar, graves hastalığı, postpartum tiroiditte

de tanıya yardımcı olur. Anti-TG pozitifliği diferansiye tiroid kanserlerinin %25'i ve normal popülasyonun %10'unda görülür. Çoğunlukla anti-TPO ile beraber pozitiflik gösterdiğinden tanıya belirgin yardımcı olmamakla beraber anti-TPO negatif olup anti-TG pozitifliği bulunan %5 kadar hasta bulunmaktadır. Bazı otoimmün hastalıklar ve yaşlı bireylerde düşük titre pozitifliği görüldüğünden rutin bakılması önerilmez ancak tiroid kanseri takibinde tiroglobulin (TG) seviyelerini etkileyebileceğinden anti-TG ölçümü rutin takipte kullanılır (20)

2.5. Tiroglobulin

Faktisiyel tirotoksikoz ve diğer tirotoksikozların ayırımında ve opere tiroid kanser takibinde kullanılır. Tiroglobulin tiroid foliküllerinden sentezlenen büyük bir glikoproteindir, T3 ve T4 sentezinde öncü rol oynar. İmmunoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile ölçümlerde anti-TG varlığında TG ölçümüne güvenilemez çünkü TG değerini olduğundan düşük gösterir, bu nedenledir ki birlikte çalışılmalıdır. İmmunoradyometrik analiz (RIA) yönteminde bu ölçüm daha az etkilenmekle beraber sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi ile ölçümde anti-TG pozitifliği TG değerini etkilemez, ancak bu yöntem referans laboratuvarlarında ölçülebildiğinden ulaşımı zordur. (20)

2.6. Kalsitonin

Meduller tiroid kanserinde tümör belirteçidir ve tümör yükü ile orantılı düzey gösterir, izlemde kullanılır. Ancak rutin ölçümü halen tartışmalı olmakla beraber AACE/AME/ETA klavuzu bazal kalsitonin ölçümünün yararlı olabileceğini cerrahi öncesi kullanılabileceğini önermekte iken ATA klavuzunun bu konuda olumlu ya da olumsuz bir önerisi yoktur (21, 22, 23)

2.7. TSH Reseptör Antikoru (TRab)

Graves hastalığı tanısında radyoaktif iyot uptake (RAIU) testi kullanıldığından tanı için net bir ihtiyaç olmamakla beraber 12-18 aylık antitiroid tedavi sonrası remisyon takibinde ve sintigrafi çekilemeyen gebelerde tanı ve tedavi takibinde yol göstericidir. Gebelerde pozitif olması halinde plasental TRab geçişi olması nedeni fetus ve yenidoğanda tirotoksikoz açısından dikkatli olunmalıdır tablo-3'te TSH reseptör antikoları kullanımı ve nedeni gösterilmiştir (20)

TRab kullanım	Nedeni
Egzoftalmi ayırıcı tanısı	Ötiroid graves hastalığı, unilateral egzoftalmi
Tirotoksikoz ayırıcı tanısı	Klinik ve usg yetersizliğinde
Pretibial miksödem tanısı	
Gebelik dönemi annede graves	Neonatal tirotoksikoz riski değerlendirmesi
Antitiroid tedavi takibi/sonlanımı	Graves remisyon takibi
Gebeliğin geçici tirotoksikozu	Graves ayırıcı tanısı

Tablo-1 TSH reseptör antikorları kullanım alanları (20)

2.8. Fonksiyonel ve Yapısal Tiroid Hastalıkları

2.8.1. Fonksiyonel Tiroid Hastalıkları

2.8.1.1. Hipotiroidi

Hipotiroidinin en çok görülen nedeni hashimoto tiroiditidir (otoimmün tiroidit) fakat ek olarak birçok nedene bağlı da görülür. En önemlileri tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, ilaçlar (lityum, amiodaron, immün kontrol noktası inhibitörleri vb.)’dır. Tarihsel olarak en yaygın neden iyot eksikliğidir. (24). Malignite oranlarının arttığı bu süreçte kullanılan birçok onkolojik ilaç takibinde tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Takip rutini haline getirilmesi önerilmiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kanser hücrelerini yok ederken bağışıklık sistemi hücrelerinin kendi antijenlerine karşı serbest kalması sonucunda tiroid hormon bozuklukları oluşur, hipotiroidi ya da hipertiroidi oluşabilir (25)

Tablo-2; Hipotiroidi etiyolojisi (26)

PRİMER NEDENLER	SEKONDER NEDENLER
Guatr ile birliktelik, hashimato tiroiditi	Pitüiter adenom****
İdiyopatik tiroid atrofisi*	Pitüiter ablatif tedavi****
TSH-R bloke edici antikorlar **	Pitüiter destrüksiyon****
Radyoaktif iyot, hormon sentez bozukluğu	TERSİYER NEDENLER
Tiroidektomi, amiloidoz, hemokromatozis	Hipotalamik disfonksiyon (nadir)
Aşırı iyot maruziyeti (kontrast madde)	PERİFERİK REZİSTANS
Subakut tiroidit, postpartum tiroidit	
İyot eksikliği, ilaçlar***	

*Hashimato tiroiditi veya graves hastalığını takiben otoimmün tiroidit son evresi

**Plasental geçişe bağlı neonatal hipotiroidizm

***lityum, amiodaron, interferon alfa, immün check point inhibitörleri, tirozin kiraz inhibitörleri, iyot içeren öksürük şurupları, rifampin, fenobarbital vb (27)

****Hipofizer hastalıklar ve yetmezlik ile ilgili akılda tutulması gereken yoğun kanamalı doğum ve devamında emzirememe, adet görememe öyküsü, radyoterapi öyküsü, hipofiz ya da intrakraniyal operasyon öyküsünün sorgulanması ve diğer hipofizer sistem ile ilgili semptomların da beraberinde sorgulanmasıdır. Çünkü hipokortizolemi ile beraber hipotiroidi varlığında tiroid hormon replasmanı yapılmadan önce kortizol desteğinin sağlanması önem arz etmektedir, bu konuda öykü ve fizik muayene yine ön plana çıkmaktadır.

Hipotiroidizm infantlarda büyüme gelişme geriliği, zekâ geriliği, ellerde karakteristik şişlik, piramidal ve ekstrapiramidal bozukluklar ile nörolojik bulgular, respiratuvar zorluk, kaba sesli ağlama, sarılık, beslenme bozukluğu, umbilical herni gibi durumların nedeni olabilir. Çocuklar ve adolesanlar büyüme gelişme geriliğinin yanında erken puberte, pitüiter tirotrof hiperplazisi ile sellada genişleme ve yetişkin dönemdeki bulguları gösterebilir.

Yetişkinlerde kolay yorulma, soğuk intoleransı, halsizlik, kilo alımı, kabızlık, menstrüasyon bozuklukları gibi birçok sistemik semptom neden olur, kardiyovasküler açıdan bradikardi, periferik vasküler direnç artışı, perikardiyal mai artışı, kardiyak outputta azalma, ekg’de düşük voltaj, sol ventriküler dilatasyon ve konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödeme kadar ciddi tablolara neden olabilir. Solunum sistemi açısından hipertansiyon ve hipoksiye ventilatuar yanıtın azalması, miksödem koması ile beraber solunum yetmezliği görülebilir. İntestinal peristaltizmde azalma ile konstipasyon, fekalit ve ileus da görülebilir. Glomeruler filtrasyonda azalma olur ve su atma yeteneği bozulmuştur ki bu süreç ilerde hiponatreminin görülmesine de neden olur. Anemi, T4 eksikliğine bağlı hemoglobin sentezinin bozulması, menoraji ve intestinal demir emilim bozukluğuna bağlı demir eksikliği, folik asit ve vitamin B12 emilim azlığına bağlı görülebilir (28)

İyi bir değerlendirme için semptom değerlendirmesini genişletecek olursak artralji, depresyon, konsantrasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, letarji, kas ağrıları ve krampları, seste kalınlaşma, kilo kaybı, infertilite; bulguları ayrıntılı değerlendirecek olursak da derin tendon reflekslerinde azalma, hiperprolaktinemi, kreatin kiraz artışı, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) artışı, makroglossi, plevral efüzyon, periorbital ödem örnek verilebilir (27)

2.8.1.1.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Hashimoto tiroiditi lenfositlerin bez hücrelerine karşı sensitize olması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Patolojik doku verileri normal tiroid dokusunun tamamen farklılaştığı kayb olduğu ve yoğun lenfosit infiltrasyonu bulunan bir görünüme sahiptir. Patolojik tanı altın standart olup hurtle hücreleri ve yoğun lenfosit infiltrasyonunun görülmesi önemlidir. Kadın/erkek oranı yaklaşık 4/1’dir. Ağrısız seyirli olup bezde belirgin büyüme olmazsa fark edilmeyebilir. Laboratuvarda en belirgin özelliği otoantikor varlığıdır. Hastalarının çoğunda anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikorlarından birisi pozitifdir. Bezde lenfoid foliküller ve germinal merkezler oluşabilir ve bu hastalar lenfoma gelişim riski açısından izlem altında olmalıdır. Bezin gördüğü hasar ile sonuçta T3 ve T4 azalır ve seviyeyi normal düzeyde tutabilmek için TSH yanıtı olur. TSH uyarısı ile bez büyür ve hormon ihtiyacını karşılamaya çalışır ancak zamanla bez yetersiz kalır, aşıkâr hipotiroidi oluşur (29)

2.8.1.1.2. Hipotiroidi Tedavi Yaklaşımı

Hipotiroidi semptomları, dislipidemi, antikor titre yüksekliği ve TSH'nın tekrarlı ölçümlerde artış eğilimi olan aşikâr hipotiroidi riski yüksek hastalarda tedavi önerilmektedir. Yaş, kilo, gebelik durumu, ek hastalıklar göz önünde bulundurularak tedavi düzenlenir (29). T4 replase edilerek periferde T3'e dönüşümü sağlanır, böylece iki form replase edilmiş olur (28). Tedavinin üç ana amacı; hipotiroidizmin semptom kontrolü, hormonların optimizasyonu ve özellikle kardiyak hastalıkta tirotoksikozdan kaçınılmasıdır. Periferde T4'ün aktif formu olan T3'e dönüşümü çeşitli enzimatik (deiyodinaz enzimleri) mekanizmalarca olur. Sağlıklı bireyde levotiroksin günlük emilimi %70-80'dir. Uzun yarı ömür sayesinde tiroid hormonları normal seviyede kalabilir. Levotiroksinin aç olarak alındıktan 4 saat sonra sT4 seviyesi %15 tepe yapar sonrasında düzelir. (30)

Tedavi dozunu %20 ya da minimal artırmanın hipotiroidi ile ilgili semptomlarda belirgin iyileşme sağlamadığı belirtilmiş, ancak hiperkolesterolemiye olumlu etkisinin olması dikkat çekmiştir. Kardiyak hastalıkta gereksiz doz değişiminden kaçınılması önemsenmiştir. Kardiyovasküler mortalitenin TSH>10 mIU/L'da arttığı ve TSH>7 mIU/L'de önem arz ettiği de gösterilmiştir (31, 32, 33)

Hipotiroidik bir vakada anemi, osteopeni, doz artış ihtiyacı üzerine çölyak hastalığı tespit edilmiş, glutensiz diyet ile levotiroksin ihtiyacında azalma sağlanmıştır. Bunun gibi atipik çölyak, laktoz intoleransına sahip hastalarda diyetle, intestinal giardiada hastalığın tedavisiyle, ek ilaç kullanımları olan hastalarda (örn:kalsiyum karbonat vb.) ilaçların levotiroksinle 4 saat aralıklı tüketimi ile doz ihtiyacı azalmıştır. Literatürde beslenmeden 60 dakika önce levotiroksin alımı önerilmiş olup net süre için daha ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmış, sabah tedavisinin daha uygun olduğu belirtilmiştir. Atrofik gastrik, jejunoileal operasyonlar, yüksek lifli beslenme, helicobacter pylori enfeksiyonu da tedavi dozaj planında önemlidir. Yüksek doz tedaviye rağmen yeterli hormon seviyelerine ulaşamaması çoğunlukla hastanın tedavi uyumsuzluğu ilişkili olsa da gastrointestinal patolojiler akılda bulundurulmalıdır. (34, 35, 36, 37, 38, 39, 30) TFT'de anormallik olmadan da hipotiroidi semptomları varlığında yine ek patolojiler akılda tutulmalı. Anemi, adrenal yetmezlik, atrofik gastrit, diyabet, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar, ruh sağlığı hastalıkları, uyku apne sendromu da gözden geçirilmelidir (27)

Ek hastalığı olmayan bireylerde levotiroksini 1,2-1,6 mcg/kg olarak başlamak uygundur. <60 yaşta tedavinin tam dozajda başlanabileceği de belirtilmiştir. Yaşlı, iskemik hastalığı olanlarda tedavi 12,5-25 mcg başlanarak kademeli artırılmalıdır. Levotiroksinin ve liotironin kombinasyon tedavilerinin ek bir fayda sağlamadığı da belirtilmiştir (20,40). Literatürde TSH referans değerlerinde değişiklikler olmakla birlikte subklinik hipotiroidi tedavi süreci tartışma konusu olmuştur. <65 yaşta subklinik hipotiroidide tedavisiz izlemde kardiyak yan etki artışı daha etkili olup ileri yaşlarda bu durum etkisini yitirmiştir. Bilakis TSH baskılanması (<0,1-0,3-0,4 gibi) sonucunda osteoporoz riskinde artış, aritmi için 1,6-3 kata kadar artış, kırık riskinde 3-4 kata kadar artış bildirilen çalışmalar mevcuttur. Literatürde subklinik hipotiroidi için >70 yaşta kardiyak hastalık olsa bile tedavinin önerildiği bir çalışmanın da olmasına karşın diğer çalışmaları destekler nitelikte iskemik inme, atriyal fibrilasyon, kırık riski artışı, kalp yetmezliği, osteoporoz açısından aşırı tedaviden kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır. Anlaşılmaktadır ki kişileştirilmiş tedaviler klinisyen tarafından özenle değerlendirilmeli, uygun TSH hedeflerine uyulmalıdır. (41, 42, 43, 44)

Tiroid malignitesinde düşük, orta, yüksek risk kategorilerince hedef değerler belirlenir. TSH baskılama tedavi dozu planlanır. Gebelikte TSH hedeflerine uyulur, tedavi alan gebede TSH hedefte olsa bile levotiroksin dozu uygun olarak artırılır, ek iyot takviyesi planlanır (27). Gebelikte ilk kez levotiroksin başlananlarda doz ihtiyacı 50 mcg/gün'den az ise postpartum kesilip takip edilebilir. Gebelik öncesi levotiroksin kullanım öyküsü varsa postpartum dönemde eski dozuna geçiş yapıp takibe alınabilir (43, 20)

2.8.1.2. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz

Tiroid hormon fazlalığı ile giden ve dokuların fazla hormona maruz kaldığı klinik süreç tirotoksikozdur. Hipertiroidi ise tiroid bezinden aşırı hormon sentez ile salgılanmasını ifade eder. Tirotoksikoz da çoğu zaman hipertiroidi nedeniyle gerçekleşmekle beraber nadiren de faktisyöz tirotoksikoz, struma ovarii ve biraz daha fazla olarak da tiroiditler nedeni meydana gelir.

Tirotoksikozla ilişkili durumlar tablo-3

Toksik difüz guatr (graves hastalığı)
Toksik adenom, toksik multinodüler guatr
Subakut tiroidit, sessiz tiroidit, enfeksiyöz tiroidit, amiodaron, radyasyon
Tirotoksikozis faktisya
Struma ovarii, metastatik foliküler kanser
Mol hidatiform, koryokarsinom, trofoblastik tümör, hiperemezis gravidarum
Tshoma, T3 ve T4'e Pitüiter rezistans
İyotlu radyokontrast madde maruziyeti

Hipertiroidizm klinik ve coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Graves daha genç hastalarda görülürken toksik nodüler hastalık yaşlı popülasyonda nodüler yapıların fazla oluşu nedeniyle daha çok görülür. Yaşlı popülasyonda hipertiroidi nedeniyle kardiyovasküler risk ve komplikasyonlar artar. (28, 17). Hipertiroidide semptomlar ve bulgular iştah kaybı olmadan kilo kaybı, ishal, taşikardi, sinirlilik, sıcak intoleransı, görme problemleri, uykusuzluk, kas güçsüzlüğü ve ağrıları gibi birçok durum ile örneklendirilebilir.

2.8.1.2.1. Graves Hastalığı (Difüz Toksik Guatr)

Tirotoksikozun en yaygın nedenidir. Kadın/erkek oranı: 5'tir. Her yaşta görülebilmekle beraber 20-40 yaşlarında pik yapar. Başka bir çalışmada ise kadın/erkek oranı 8 ve pik zamanı üç ile beşinci dekad arası olarak belirtilmiştir. İdiyopatik otoimmün bir hastalıktır çevresel ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Monozigotik ikizlerde konkordans %100'ün çok altında olmakla beraber dizigotik ikizlere göre konkordans oranı yüksektir. Bu da genetik etkenlerin yanında çevresel etkenlerin de etkisi olduğunu düşündürür. Stres, sigara, enfeksiyonlar, iyot maruziyeti, interferon alfa ve postpartum süreç tetikleyici faktörlerdendir. Tiroid uyarıcı antikör (TSab), tiroid uyarıcı immünglobulin (TSI) tiroid hücre membranı üzerindeki TSH reseptörüne karşı

gelişir böylece bez büyümesi ve fonksiyonel artış uyarılmış olur. Antikorların dolaşımdaki değerleri aktif hastalık, tedavi izlemi ve nüks değerlendirmesinde önemlidir. İyot yetersizliği bölgelerinde bu eksiklik latent gravesi kontrol altında tutuyor olabilir (28, 17)

Graves oftalmopatisi; Oftalmopati patogeneğinde sitotoksik lenfositler, orbital fibroblastlar, orbital kaslar ve tiroid dokusundaki ortak antijenlere karşı oluşan sitotoksik antikorlar yer alır. Orbital fibroblastlar ve preadiposit aktivasyonu ile proliferasyona ve retroorbital bölgede yağ ve glikozaminikan miktarında artışa, ekstraokuler kaslarda şişmeye, propitozis, kızarıklık, diplopi, konjonktival ve periorbital ödeme neden olur. Bir çalışmada orbitopatinin Graves hastalığında sıklığı %25-40 olarak belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada ise oftalmopatinin hastalık sürecinde %20-30 görülse de 2016'da bir Avrupa çalışmasında graves oftalmopatisinin azalmasının graves tanısının erken koyulabilmesi ve iyot alımının yeterli düzenlenmesine bağlandığı görüldü (28, 45, 46)

Tiroid dermopatisi; Pretibial miksödemdir. Subperiostal inflamasyon vardır. Bu bölgelerdeki fibroblastların lenfosit sitokinleri tarafından uyarılması ile gerçekleşir. Glikozaminoglikanların birikimi sonucu oluşur. Nadir bir durumdur. Sıklıkla oftalmopati ve yüksek TSab ile birlikte ve deri kalınlaşarak portakal kabuğu görünümüne sahip olur. (28)

Graves hastalığında oftalmopati dışındaki tablolar daha az görülmekle beraber bunlar tiroid dermopatisi, tiroid akropatikisi, timus büyümesi, splenomegali, alopesi, pernisiyöz anemi, ürtiker gibi otoimmün hastalıklardır (45)

2.8.1.2.2. Toksik Nodüler Hastalık

İyot eksikliği durumunda TSH'nın kronik uyarıcı etkisi ile nodüler guatr hastalığı sürecin sonunda otonomi kazanır. Soliter ya da multinoduler olabilir. Küçük fonksiyonel T4 ve T3 salgılayan bir nodüler alan ile başlar nodül zamanla büyür ve hormon üretimi artar. TSH negatif feedback etki ile baskılanır ve diğer bez bölgelerinin fonksiyonunun da baskılanmasına neden olur. Sıklıkla 40 yaş üstü hastalardır ve tirotoksikoz bulguları semptomları gözlemlenir. Otonom tiroid adenomlarında TSH reseptörünü (TSHR) veya Gs alfa alt birimini (GNAS) kodlayan genlerdeki mutasyonların %70 kadar bulunduğu gösterilmiştir. 2016'da bir çalışma Zeste homolog geni (EZH-1) olarak isimlendirilen bir gendeki mutasyonun toksik nodüllerdeki en sık görülen mutasyon olduğu ve tiroid hücrelerinin hiperproliferasyonunu indüklemeye sürecinde görev aldığı bildirilmiştir. Yani genetik alt yapı da bu süreçte önem arz etmektedir.

Multinoduler toksik nodül ötiroidi sürecinde ve guatr zemininde gelişir. Uzun süreli multinoduler guatr zeminindeki hastalarda ilaçlar ve kontrast maddeler sonrası iyot maruziyeti ile oluşabilir. Tiroid bezinde iyot yüküne alışık olmayan bazı nodullerde aşırı hormon salınımı ile oluşur ve daha yaşlı bireylerde görülmesi nedeni yönetimi ek komobiditeler nedeni daha zor olabilir. (45,47, 48).

2.8.1.2.3. Tiroiditler

Hipertiroidi değil tirotoksikoz nedeni olarak geçmektedir ancak hipotiroidi ve ötiroidi dönemleri de mevcuttur. İnflamasyon, toksik hasar ile foliküllerde hasarlanma ile tiroid hormonlarının salınımı gerçekleşir. Çevresel etkenler, enfeksiyonlar, otoimmünite, postpartum dönem, ilaçlar, travma nedeni gelişebilir. Tirotoksikoz durumu kendi kendini sınırlar ve devamında hipotiroidizm ve devamında da normal fonksiyonlara dönüş şeklinde seyre sahiptir bu seyir 1-4 ay kadar sürebilir. Kalıcı hipotiroidizm de %10-20 vakada görülür. Postpartum (ağrısız) tiroidit doğum sonrası gelişen bir formdur ve otoimmün bir süreçtir antikor pozitiflikleri görülür. Hashimoto tiroiditi de otoimmünite, antikor pozitifliği ve belli bir dönem tirotoksik seyir açısından postpartum tiroidite benzer ancak hashimoto tiroiditinde lenfositler ile bir tutulum mevcuttur. 2012’de yapılmış bir çalışmada Postpartum tiroidit genel popülasyonun %5,4 ‘ü şeklinde belirtilmiştir, diğer otoimmün hastalıklarla beraberliği de vardır. Uzun vadede postpartum tiroiditte %20-40 kalıcı hipotiroidi durumu belirlenmiştir. Ve ilk trimesterde anti-TPO, anti-TG antikor pozitiflikleri bulunan hastalarda %50 oranında postpartum tiroidit görülmüştür. Subakut tiroidit enfeksiyöz bir süreç devamında ağrılı tiroid loku ile birlikte görülen bir tiroidittir, ateş ve akut faz reaktanlarında yükseklikler de görülür. Postviral inflamasyon ya da tiroid bezinin viral enfeksiyonu sonrası gelişir dev hücreler, monosit, lenfosit infiltrasyonları mevcuttur. İlaçların da tiroidit nedeni olabildiği bildirilmiştir. (17, 45, 49, 50).

2.8.1.2.4. Gebelik ve Hipertiroidi

Yüksek insan koryonik gonadotropini (TSH reseptörünün zayıf bir agonisti, hCG) değerleri nedeni hipermezis ile de ilişkili olmakla beraber hipertiroidi görülebilir. Süreç hCG uyarısına bağlıysa (gebeliğin geçici tirotoksikozu ‘GGT’) 10-12 gestasyonel hafta sonrası maternal hormonlar azaldığı zaman kendiliğinden geriler ancak bu durumun graves, toksik noduler hastalıktan ve diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayrılması takip ve tedavisi için önemlidir. Bir çalışmada gebelik sırasında patolojik hipertiroidizm %0,2 olarak belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada gebelik öncesi graves hastalığı %0,4-1 gebelik sırasında da %0,2 olarak belirtilmiştir. Gebelikte de tirotoksikozun en sık nedeni graves hastalığıdır. Graves hastalığının sıklığı ilk trimesterde artmakla birlikte otoimmunitenin azalması ile ikinci, üçüncü trimesterde azalır. Gebeliğin geçici tirotoksikozunda tedavide antitiroid ilaç kullanımı yoktur, bununla beraber graves, toksik nodüler hastalıkta antitiroid tedavi seçimleri yapılmaktadır yan etki profilleri nedeniyle de gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. TRab ölçümleri yapılarak gebeliğin geçici tirotoksikozu ve diğer tirotoksikoz nedenlerinin ayrımı çok önemlidir, GGT’de Trab antikorları negatiftir ve çoğunlukla erken gebelik dönemi ile ilişkilidir 18. haftaya kadar da devam edebilir. Gebelikte belirgin hipertiroidizm abortus, ölü doğum, preeklampsi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. İlk trimesterde yan etki profili nedeniyle propiltiourasil, ikinci ve üçüncü trimesterde ise metimazol tercih edilir. Gebe ve fetus yakından izlenmelidir, ilaçların tolere edilememesi, yetersiz gelmesi durumunda tiroidektomi ikinci trimesterde planlanabilir. Operasyon ilk trimesterde anesteziye bağlı teratojenite, üçüncü trimesterde ise erken doğum riski nedeniyle önerilmez. TRab ölçümleri yapılmalıdır tanının graves yönünde değerlendirilmesini sağlar ve plasental geçiş nedeniyle dikkatli olunmalıdır. (45, 50, 51).

2.8.1.2.5. Hipertiroidi, Tirotoksikoz ve Nodüler Hastalık Tedavi Yaklaşım

Graves hastalığı otoimmun süreçlerle oluşsa da tedavisi tirotoksik semptomların tedavisi ile ilgili planlanmıştır, toksik nodüler hastalıklarda da benzer tedaviler uygulanır.

*Antitiroid medikal tedaviler (propiltiourasil, metimazol)

*Radyoaktif iyot tedavisi

*Cerrahi tedavi

*Semptom ve periferde tiroid hormon dönüşüm azaltılması için tedaviler

Tirotoksikoza neden olan tiroditlerde ise antiinflamatuvar ilaçlar ve non selektif beta blokerler de kullanılır. (28)

2.8.2. Tiroidin Yapısal Hastalıkları

2.8.2.1. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodüllerinin hormon sentez bozukluğu, iyot alım eksikliğine bağlı tiroid stimüle edici hormon artışı ile fokal hiperplazi alanlarının oluşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (52).

Tiroid bezinde radyolojik olarak normal bez parankiminden ayrılan bir lezyon olarak da tariflenir ki kendi içinde de birçok tanımlayıcı radyolojik özellikler tariflenmiştir. Çalışmalarda tiroid nodülleri sağlıklı bireylerde yapılan ultrasonografi taramalarında %50-60 oranında saptanabilmekle beraber epidemiyolojik çalışmalar muayene ile belirlenebilen palpabl tiroid bezi prevelansı kadın hastalarda %5 iken iyot yetersizliği olmayan bölgelerdeki erkek popülasyonunda %1 olarak belirlenmiştir (53, 54) Başka bir kaynakta da tek başına fizik muayene ile %5-7 oranında prevelans gösterebildiği ancak ultrason taramalarında %20-76 gibi yüksek bir prevelansta tespit edildiği belirtilmiştir (55). Bir başka çalışmada muayene esnasında %3-7 nodul tespiti yapıldığı (56), Türkiye’de ise bu oranın %2,8 olduğu belirtilmiştir (57).

Ultrasonografi gelişimi ve tecrübe artışı ile nodül insidansının %16-67 olarak görüldüğü bir çalışma da vardır (58). Tiroid fonksiyonları açısından nodüller hipotiroidi, hipertiroidi, ötiroidi zemininde de görülebilmekle beraber sıklıkla ötiroidi zemininde olup bu nedenle sıklıkla asemptomatik olarak bulunabilir. Ancak bazı semptomları veya tiroid fonksiyon durumuna göre de semptomatik bir seyir nedeni olabilirler. Nodüllerin incelenmesindeki en önemli neden malign potansiyellerinin olmasıdır, asemptomatik ve/veya ötiroidik seyir maligniteyi dışlamaz (59). Tiroid malignitesi mevcut hali ile kadınlardaki sık görülen beşinci kanserdir. 2030’da tahmin edilmektedir ki kadınlarda ikinci erkeklerde dokuzuncu sırada en çok tespit edilen malignite olacaktır (60). Önemi de buradan gelmektedir.

Nodüller solid, kistik, soliter, multinodüler, düzenli, düzensiz, kalsifikasyonuna, içeriğine, boyutuna göre değerlendirilir. Nodüller tiroid bezi primer ya da sekonder malign tümörler olarak papiller, foliküler, anaplastik, hurtle hücreli, az diferansiye kanserler, metastatik tümörler ve sarkom, teratom gibi karşımıza çıkabileceği gibi basit ya da hemorajik kistler, foliküler adenomlar, subakut tiroidit, selim nodüler guatr gibi benign nedenlerle de karşımıza çıkabilmektedir (52, 61). Bir tiroid nodülü ile karşılaşılması üzerine araştırılması gereken durumlar vardır. Bu nodül malign mi benign midir; ki malignite düzeyi %5 olarak belirtilmiştir. Nodül otonom olarak hipertiroidik sürece neden oluyor mu, kronik tiroidit zemininde ya da nodüler zeminde hipotiroidiye neden oluyor mu, bazı semptomlarına neden olmakta mı gibi birçok soruya cevap aranmalıdır (62).

TABLO-4 Tiroid nodüllerinde malignite riski düşündürebilecek özellikler (20, 63, 64).

Radyoterapi/radyasyon maruziyeti	(A)Nükleer radyasyon (B) Radyoterapi
Aile öyküsü	Meduller-papiller tiroid kanseri, MEN-2, cowden sendromu, familial polipozis, carney kompleksi, werner sendromu
Cinsiyet	Erkek
Yaş	<14 yaş ve >70 yaş
Muayene bulguları	Sert, fikse nodul, ses kısıklığı(C)
Semptom	Yutma güçlüğü(C), dispne(C), ani ağrı (D)
Usg bulguları	Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, solid içerik, düzensiz infiltratif kenar, halo yokluğu, uzunluk>genişlik(E), santral vaskülerite, lenf nodu(F), nodulde hızlı büyüme(G)

(A)Radyoaktif madde maruziyeti

(B)Baş boyun radyoterapi öyküsü, kemik iliği nakillerinde uygulanabilen tüm vücut ışınlama öyküsü varlığı

(C)Bası bulguları

(D)Ani ağrı kistik nodulde kanama sonrası olabileceği gibi anaplastik kanser ve primer tiroid lenfoması nedenli olabilir

(E)Transvers görüntüde uzunluğun genişliğinden fazla olması

(F)Reaktif olarak yorumlanmadan lenf nodu varlığı

(G)Volümde %50 artış ya da en az iki boyutta ve en az 2 mm artış ile nodul çapında %20 artış olması eski biyopsi benign olsa dahi tekrar biyopsi yapılma endikasyonudur.

Benign nodüller de %5 olarak malignite riski taşımaktadır. Bazı çalışmalar üst üste iki biyopsi sonucu benign olan nodüllerin yakın takibine gerek olmadığını ikinci biyopsi sonrası 6 ay-1 yılda yapılan ultrasonografide boyut stabil ise 3-5 yıllık ultrason kontrolleri yapılabileceğini belirtmiştir. (20, 63, 64).

3. Tiroid Hastalıkları ve Nodül Takibi

3.1. Öykü

Her tıbbi süreçte olduğu gibi tiroid hastalıkları takibi ve tanısında da öykü önemli bir yer arz etmektedir. Tanı, takip, tedavi sürecinde bize ilk yol gösterecek bilgiler hastadan alınan öykü ile elde edilir. Cinsiyet, yaş, radyasyon öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Ve tiroid hastalıkları da semptom ve bulgular olarak yoğun bir içeriğe sahip olmakla beraber spesifik uygun sorularla ve devamında muayene, tetkiklerle birleştirildiğinde tanıda önemli bir yol alınır. Bezde büyüme, tiroid hormon eksikliği, fazlalığı ile ilgili semptomlar sorgulanmalıdır.

Hem çevresel hem de genetik faktörler de nodüler guatr oluşumunda rol oynar bu nedenle öyküde bu içeriklere de yer verilmelidir (65). Aile bireylerinde sık tiroid hastalık öyküsü olması, iyot profilaksi yapılan ya da iyot yeterli bölgelerde guatr görülme sıklığında belirgin azalma olmaması, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görülmesi genetik geçişin de önemini düşündüren durumlardır (66). İyot eksikliğine neden olan besinlerin yoğun tüketimi açısından hastalar sorgulanmalıdır. Bu besinlere örnek verecek olursak turp, lahana, brokoli, yer fıstığı ve soya fasulyesini örnek verebiliriz. Bununla beraber sigara kullanımı ile iyot alımının bir miktar engellendiği de gösterilmiştir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve insidental saptanan nodül artışı da göz önünde bulundurulduğunda asemptomatik vakalarla da sık karşılaşılmaktadır. Çarpıntı, kilo kaybı, ishal, görme bozuklukları, tiroid lojunda ağrı olup olmadığı, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyon öykü varlığı, saç dökülmesi, kuru cilt, halsizlik, kabızlık, kolay üşüme, yavaş konuşma, kilo alımı, unutkanlık, solukluk, ödem, depresyon, sinirlilik, iştahsızlık, adet düzensizliği, kas ağrı ve krampları gibi semptomların varlığı değerlendirilmelidir (20).

Öykü alma kurallarında geçerli rutin değerlendirilmesi gereken ek hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküsü ve kontrast alım öyküsü de takip, tedavi açısından önem arz etmektedir (67). Otoimmün tiroid hastalıklarının da beraberliğinin sık rastlandığı tip-1 diyabet, pernisiyöz anemi, alopesi, vitiligo veya myastenia graves de ek hastalıklar ve aile öyküsünde sorgulanmalıdır (67).

3.2. Fizik muayene

Fizik muayenede taşikardi, kuru cilt, terli cilt, oftalmopati bulguları, inspeksiyonda nodüler guatr varlığının görülmesi, tiroid lojunda palpasyonla ağrı, nodul, nodul kıvamı, nodulün hareketlilik durumu, lenf nodu varlığı gibi bulgular da değerlendirilmelidir.

Nodüllerin takibi ve değerlendirilmesinde de öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirmeleri, görüntüleme yöntemleri ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuç durumuna dikkat edilmelidir.

3.3. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme

3.3.1. Ultrasonografi (USG) ile Değerlendirme

Normalde tiroid bezi her iki lobunun uzun eksen 50mm, ön-arka ve lateromedial boyutları 20 mm'den azdır, bezin hacmi de 10 cm³'ün altındadır. Bez orta derecede ses yansıması oluşturur, boyun kaslarına göre hiperekojen olmakla beraber yağ dokusuna göre ise hipoekojen görünümündedir. Normal yapısı homojendir. İnferior, superior tiroidal arteriyel ve venöz dalları bez içinde anekoik alanlar oluşturur. Renkli power dopler incelemesinde parankim orta derecede vaskülerite içerir. Power dopler değerlendirmesinde standart parametrelerde örnekleme penceresinde 5'ten az sayıda vasküler yapı kodlanır (68).

Tablo-5; Normal tiroid bezinin USG özellikleri (20)

Komşu kas gruplarına göre hiperekoik
Homojen ekojenitede görünüm
Bez parankim içinde az vasküler yapı saptanır
Lobların ön-arka ve transvers çapları $\leq$ 2 cm, isthmus kalınlığı < 4 mm

3.3.1.1. Ekojenite

Nodüllerin solid kısımlarının değerlendirilmesi normal tiroid dokusu baz alınarak yapılmaktadır. İzoeoik nodüller tiroid bezi parankimi ile benzer, hiperekoik nodüller parankime göre daha parlak, hipoekoik nodüller ise parankime göre daha koyu nodüllerdir. Belirgin hipoekoik nodül kavramı ise çevre strep kaslarına göre değerlendirilerek tanımlanır ve kas yapısına göre daha koyu ya da benzer ekojenitededir. Solid ve kistik içeriğin beraber bulunduğu nodüller için solid kısmına göre ekojenite değerlendirilmesi yapılır. (20)

3.3.1.2. İçerik

Nodülün solid, kistik alan miktarı, yumuşak doku oranı belirtilir. Solid, baskın solid, baskın kistik ve pür kistik olarak isimlendirilirler.

Tablo-6: Nodül içerik özellikleri sınıflaması

Solid nodüller	*Tam ya da tama yakın yumuşak doku *Yumuşak dokuda küçük kistik alanlar
Baskın solid nodüller	*Yumuşak doku > nodül volümünün %50
Baskın kistik nodüller	*Yumuşak doku < nodül volümünün %50
Pür kistik nodüller*	*Solid komponent yok, tamamı sıvı içerik

*Pür kistik nodüller oldukça az görülür ve her zaman benign kabul edilirler. Süngerimsi nodüllerde de malignite riski oldukça düşüktür. Süngerimsi nodüller nodülün %50'inden fazla kısmını mikrokistik alanların oluşturması ile tanı alır. (20)

3.3.1.3. Kalsifikasyon

Yansıma yapan ekojenik dansitelerdir. Genel anlamda mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon olarak ayrımı yapılmakla beraber özel bir tanımlama olarak yumurta kabuğu kalsifikasyon verilebilir. Yumurta kabuğu kalsifikasyonda periferde ince lineer düzenli bir kalsifikasyon rimi vardır sıklıkla benign nodüllerde olmakla beraber düzensiz kenar özelliği taşıyorsa kansere bağlı invazyon bulgusu da olabilir.

Bu isimlendirme boyuta göre yapılmıştır ve 1 mm'den küçük kalsifikasyonlara mikrokalsifikasyon denilirken 1 mm'den büyük kalsifikasyonlara makrokalsifikasyon denilmektedir. Mikrokalsifikasyon spesifik malign tiroid nodül özelliklerindendir ve spesifitesi %96'lara ulaşmaktadır. Papiller tiroid karsinomlarının %40'ında bulunur ve psammoma cisimciği olarak adlandırılır. 2 mm'den büyük kalsifikasyonlar ise kaba kalsifikasyon olarak isimlendirilir ve USG değerlendirilmesinde nodülün posterior kısmının değerlendirilebilmesini zorlaştırır. USG ile açı değişikliği yapılarak kalsifikasyonun arkası görülmeye çalışılır (20)

3.3.1.4. Kenar Düzeni

Sınırları net ayırt edilemeyen demek malignite için belirleyici değildir çünkü tiroid bez parankimi ile benzer nodullerde parankimden ayrımını sağlayan hat net görülemeyebilir. Bu durum adenomatoz hiperplazi ve hashimatoda da görülebilmektedir. İnfiltratif, düzensiz kenar ise kanserle ilişkilidir. Nodülün parankime invazyonunun görülmesi oldukça spesifik bir bulgudur. (20).

3.3.1.5. Halo Varlığı

Nodül etrafında radyolusan bir halka şeklindedir. Nodüllerdeki büyüme ile çevre parankimal vasküler yapılara baskı oluşturularak halo oluşumuna neden olurlar. Halo komprese olmuş veya atrofik tiroid dokusuna, inflamasyon ya da ödeme bağlı olabilir. Renkli doplerde nodul etrafında vaskülerite olarak da kendini gösterir bu kapsüller damarlanmayı ifade eder. İzoeoik ve hiperekoik nodullerde genellikle bulunmakla beraber irregüler, kalın, vasküler yapıda da olabilmektedir. (20).

3.3.1.6. Nodül şekli

Ultrasonografide ön arka çapın transvers çapa oranının 1'in üzerinde olması tiroid malignitesi ile ilişkili bulunmuştur. (20).

3.3.1.7. Vaskülarite

Renkli dopler usg ve power dopler görüntüleme ile değerlendirilir. Üç farklı sınıflaması mevcuttur.

Tip-1; Kanlanma yok **Tip-2;** Periferik kanlanma

Tip-3; nodul periferi ve santralinde kanlanma mevcut

Bazı çalışmalarda malignite ile ilişkili bulunmasına rağmen tek başına belirleyici bir kriter değildir. Nodül içi kanlanma özellikle foliküler tiroid kanserlerinde daha sık görülmektedir. (20)

TEMD ultrasonografi önerilerine bakacak olursak malignite risklerine yönelik değerlendirmede iyi bir ultrasonografide nodülün ekojenitesi, yeri, boyutu, şekli, sınır özellikleri, içeriği, kanlanma özelliği mutlaka belirtilmelidir. Multinodüler guatrda sadece en büyük nodülün tasvir edilmesi değil diğer nodüllerin de özelliklerinin belirtilmesi önem arz eder çünkü tecrübeli bir merkezin çalışmasında takipteki hastaların küçük bir nodül olsa da yapılan ince iğne aspirasyon sonuçları ile endikasyon dahilinde opere edilen hastalarda malign çıkma yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda nodül boyut büyüklüğü ve malignite arasında paralel ilişki bulunmakla beraber bahsi geçen diğer çalışmada soliter nodüllerde daha anlamlı olmakla beraber nodül çapı ve malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve küçük çaplı nodüller daha malign bulunmuştur. Bu nedenledir ki nodül çapı takipte önem arz etmekle beraber tek başına benign-malign durum belirleyici olarak kullanımı doğru olmaz. Boyun lenf nodu değerlendirmesi de ultrasonografide bulunmalıdır servikal bölge, sayı, şekil, boyut, sınır düzeni, kanlanma, içerik ve ekojenite paterniyle hilus varlığı değerlendirmede raporlanmalıdır (20). Başka bir çalışmada da standart bir ultrasonografi raporunda mutlaka nodülün yer, şekil, büyüklük, sınır, içerik, ekojenite, vasküler yapı bilgisi bulunması gerektiği vurgulanmıştır (69).

4. Tiroid görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS)

Malignite olasılığının belirlenmesi ve biyopsi planı açısından 2009 yılında tanımlanmıştır. TABLO-7; TIRADS raporlaması

TRADS-1	Normal tiroid bezi
TRADS-2	Benign nodül
TIRADS-3	Muhtemel benign
TIRADS-4	Şüpheli nodül
TIRADS-5	Muhtemel malign nodül
TIRADS-6	Malign nodül

TABLO-8; Tiroid nodüllerinin sonografik paterni (20, 59)

Nodül	Özellik	Malignite yüzdesi	Biyopsi
Benign	Pür kistik*	%0	Gerekmez*
Çok düşük	Süngerimsi nodüller Kısmi kistik nodüller **	%3	>= 2 cm
Düşük	Hiperekoik, solid, düzenli İzoekoik, solid, düzenli Solid alan ile kısmi kistik nodüller	%5-10	>= 1,5
Orta	Hipoekoik, solid, düzenli	%10-20	>= 1 cm
Yüksek şüpheli	Mikrokalsifikasyon, hipoekoik, düzensiz sınır, ön-arka çap>transvers çap, ekstratiroidal uzanım, şüpheli lenf nodu varlığı, periferde kesintili kalsifikasyon ile invazyon şüphesi	%70-90	>= 1 cm

*Pür kistik nodüllere teröpatik boşaltım yapılmayacaksa biyopsi ihtiyacı yoktur.

**Şüpheli özellik taşımayan kısmi kistik nodüller

Nodüllerin değerlendirilmesi özellikle malignite riskinin belirlenmesi ve takibi açısından önem arz etmektedir. Bununla beraber toksik nodüler yapılar da bulunmaktadır ki bu nodüller hemen hemen hiç malignite riski taşımamaktadır. Tirotoksikoz ve beraberinde nodüler yapı bulunan hastalarda ek görüntülemelere ihtiyaç vardır.

4.1. Sintigrafi

Tirotoksikoza neden olan durumu netleştirebilmek için sintigrafi ve radyoizotop tutulumu yararlıdır. İyot 123 ve iyot 131 veya teknesyum 99 radyoizotopları kullanılır. Difüz tutulum graves hastalığında görülürken tiroiditlerde bezde tutulum olmaz ya da çok düşüktür. Nodüler guatr hastalığında hiperfonksiyone nodül ve hipoaktif nodüller belirlenebilir, (sıcak ve soğuk nodüllerin değerlendirilmesi) ultrasonografi ile de korele edilir ve parankim vaskülarizasyonu ve nodüllerin yeri de beraberinde belirlenir (45, 67).

4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) /Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) / Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

BT ve MR tiroid hastalıklarında özel durumlarda kullanılır. Bası semptomları olan hastalarda, büyük guatlarda arka servikal ve substernal yayılım, mediastinal yayılım değerlendirilmesi için faydalıdır. Malignitesi olan hastalarda metastazların değerlendirilmesi için de faydalıdır. Ancak BT çekiminde kullanılan iyotlu kontrast maddeler sonraki değerlendirmeler ve tedaviler için bir engel teşkil edebilir ve tedavi gecikmelerine neden olabilir. Aynı zamanda bu görüntülemeler tiroid dışı nedenlerle yapıldıysa da tiroidde saptanan insidental nodüller görülür. Çalışmalarda tiroid insidentilomaların da diğer palpe edilen nodüllerle benzer malignite prevelansı gösterdiği görülmüştür. Özellikle Pozitron emisyon tomografisinde (PET) görülen insidentilomalar özenle değerlendirilmelidir. Bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki bu hipermetabolik nodüllerde daha yüksek kanser insidansı vardır. (67).

5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB, benign nodulleri, malign nodüllerden ve difüz guatlardan ayırt etmek için kullanılır. Aseptik olarak anestezi gerektirmeden uygulanan ve hospitalizasyon gerektirmeyen bir minör işlemdir. Tipik olarak 25-27 gauge iğne ile uygulanır. Kistik nodüllerin boşaltımı için de kullanılan bir yöntemdir. (67) Bethesda sistemine göre İİAB sonuçları raporlanır.

Tablo 9; Bethesda sistemi

Bethesda 1	Nondiagnostik
Bethesda 2	Benign
Bethesda 3	ÖBA/ÖBFL
Bethesda 4	Foliküler neoplazi
Bethesda 5	Malignite şüphesi
Bethesda 6	Malign

Bethesda-1; Sadece kist içeriği, yetersiz hücre numunesi, kan-pıhtılaşma artefaktı nedeni tanı için yetersiz ve uygun olmayan numuneleri temsil eder. Yeterlilik kriteri olarak hücre grupları değerlendirildiğinde en az on adet değerlendirilebilir iyi boyanmış tercihen tek bakı kesitinde altı grup olması olarak belirlenmiştir.

Bethesda-2; Tiroiditler (hashimoto, granulomatoz vb.), benign noduler hastalık (adenomatoid nodul, kolloid nodul vb.) örnek verilir. Foliküler hücreleri düz tabakalar, küçük dokular halinde düzenli sıralanır. Foliküler hücreler küçüktür ve nükleer büyüme, örtüşme yoktur. Çekirdekler yuvarlak, oval ve sitoplazma ise az-orta miktarda olup kromatin yapıları eşit düzendedir.

Bethesda 4-5-6; Malignite oranları belirgin yüksek olup patolojik olarak daha net sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle tedavi için hemen tamamında cerrahi tedavi önerilir.

Bethesda-3; Bu ayrım 2023'te önemi belirsiz atipi nükleer atipi ve diğer atipiler olarak ayrılmıştır. Malignite tanısını sağlamayan ancak tamamen benign karakter taşımayan hücreleri temsil eder. Hafif nükleer büyüme, soluklaşma, nükleer oluklar, uzun çekirdekler, nadir psödoinklüzyonlar nükleer atipi için önemlidir.

Az hücreli örneklerde mikrofoliküller, onkositler, papiller tiroid karsinomunu sağlamayan nükleer değişiklikler ve yine papiller tiroid karsinomunu sağlamayan psammomatöz kalsifikasyonlar ise diğer atipiler adı altında sınıflandırılır. Diğer atipiler, mimari atipi, onkositik atipi, diğer kategorilere uymayan atipiler olarak isimlendirilir. Literatürde yaklaşık %6-48 malignite oranı bildirilmiş olup literatürde belirgin heterojenite mevcuttur ve bethesda sistemine göre (%10-30) daha yüksek malignite oranları bildirilmiştir. Hastaların takip tedavisinde yetersiz kalmaktan kaçınmak ve aynı zamanda da gereksiz cerrahilerden kaçınmak için bu kategorinin belirsizliğinin aydınlatılması büyük önem arz eder ve bizim çalışmamız gibi birçok çalışmanın da temelini oluşturur. (6).

6. Materyal metod

6.1. Çalışma Popülasyonu

Etik kurulumuzun 14.03.24 tarihli toplantısında görüşülen 24-KAEK-091 kayıt numaralı ‘Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon olan hastaların malignite riskini etkileyen faktörler’ başlıklı çalışmamız onay almıştır.

Bu çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi’nde 31.12.2013 – 31.12.2023 tarihleri arasında tiroidektomi uygulanmış 18–80 yaş aralığındaki hastalar arasında retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, tiroidektomi öncesinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu "önemi belirsiz atipi (ÖBA)" ve/veya "önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL)" (Bethesda Kategori III) olarak raporlanan hastalar dahil edilmiştir.

Belirtilen tarih aralığında tiroidektomi uygulanmış toplam 1454 hasta içerisinde, İİAB sonucu Bethesda III olarak sınıflandırılan 336 tiroid nodülü çalışmaya alınmıştır. Operasyon sonrası patoloji spesmeni net değerlendirilemeyen bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

6.2. Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan aşağıdaki özelliklere sahip hastalar dışlanmıştır:

*18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar

*Hematolojik malignitesi bulunan hastalar

- *Aktif enfeksiyon süreci olanlar
- *Kronik böbrek hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- *Aktif steroid (ör: metilprednizolon) tedavisi alan hastalar
- *Patoloji spesmeni yetersiz ya da değerlendirilemeyen vakalar

6.3. Yöntem

Tiroid bez hastalıkları nedeniyle takip edilen ve nodüllerinde malignite şüphesi bulunan hastalardan, İİAB sonucu Bethesda III olarak sınıflandırılan ve tiroidektomi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Aşağıdaki parametreler hasta dosyalarından, hastanemizin kullandığı Enlil sistemi üzerinden elde edilerek kaydedilmiştir:

*Demografik Veriler: Yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ)

*Klinik Veriler: Diyabet varlığı, ek malignite öyküsü, tiroid hastalıkları için medikal tedavi alıp almadığı

*Laboratuvar Parametreleri: WBC, nötrofil, lenfosit, platelet ve mean platelet volume (MPV) sysmex XN-1000 cihazı ile ölçüldü, TSH, sT4, sT3, Anti-TPO, Anti-Tiroglobulin, kreatinin, D vitamini ECLIA yöntemi ile Roche Cobas 6000 e601 ile ölçüldü, açlık kan şekeri ve HbA1c ise hegzokinaz Roche coban 6000 c501 cihazı ile ölçüldü.

*İnflamatuvar İndeksler:

- Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)
- Sistemik İnflamatuvar İndeks ($SII = [Nötrofil \times Platelet] / Lenfosit$)

*Ultrasonografi Bulguları:

- Nodül sayısı, boyutu, yerleşimi, bulunduğu lob, ekojenite usg rapor verilerinden elde edildi.

- Kenar düzeni, kalsifikasyon tipi, halo varlığı, nodül içeriğı, vaskülerite usg rapor verilerinden elde edildi.
- Tiroid bezi parankim özellikleri, lenf nodu durumu usg raporlarından elde edildi ve tiroid volümü usg raporlarından alınan verilerle uzunluk (cm) x genişlik (cm) x derinlik (cm) x 0,52 sabiti ile çarpılarak elde edildi. 0,52 sabiti tiroid lobunun yaklaşık elipsoidal olmasından dolayı kullanılan düzeltme katsayısıdır.

***Patolojik Bulgular:**

- Malign-benign ayrımı patoloji raporları incelenerek kaydedildi.
- Tümör boyutu, invazyon durumu, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı patoloji raporları incelenerek kaydedildi.
- Malignite tipi ve papiller tiroid karsinomu alt tipleri patoloji raporları incelenerek kaydedildi.

Cerrahi sonrası elde edilen patoloji sonuçlarına göre nodüller malign ve benign olarak iki gruba ayrılmış, tüm klinik, radyolojik ve laboratuvar veriler bu iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

6.4. İstatistiksel Analiz

Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sayı ve yüzde) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. İki grup karşılaştırılırken sürekli değişkenler normal dağıldığı Student t testi, normal dağılmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Malign hastalık risk faktörlerini öngörmek için öncelikle univariate analizler yapıldı. Daha sonra univariate değişkende p değeri <0,25 olanlar multivariate analiz yapıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Cerrahi sonrası patoloji sonuçlarına göre hastalar malign ve benign olmak üzere iki gruba ayrılmış; demografik veriler, laboratuvar parametreleri ve ultrasonografi bulguları bu iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Bu analizlerle özellikle ultrasonografi bulguları (ör: mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, ekojenite) ve laboratuvar parametrelerinin (NLR, PLR, SII gibi) malignite öngörüsü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Cerrahi sonrası patoloji raporları doğrultusunda, hastalar malign ve benign olarak iki gruba ayrılmıştır.

*Benign sonuç raporlarında, sadece lezyonun benign karakterde olduğu bilgisi değerlendirmeye alınmıştır.

*Malign sonuç raporlarında ise detaylı tümör değerlendirmesi yapılmıştır. Bu kapsamda;

- Tümör boyutu
- Tümör tipi (özellikle papiller tiroid karsinom alt tipleri)
- İnvazyon durumu
- Tiroid dışı yayılım
- Lenf nodu metastazı varlığı gibi parametreler kaydedilmiştir.

Bu sayede malignite varlığı ve şiddeti hakkında daha ayrıntılı bir analiz yapılmış, benign gruptaki hastalarda ise yalnızca lezyonun iyi huylu olduğuna dair bilgi esas alınmıştır.

7. Bulgular

Bu araştırma, 31.12.2013–31.12.2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilmiştir. Belirtilen tarih aralığında tiroidektomi uygulanmış hastaların dosyaları ve preoperatif tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, İİAB sonucu Bethesda Kategori III (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon; ÖBA/ÖBFL) olarak raporlanan toplam 336 tiroid nodülü dahil edilmiştir.

7.1. Hastaların yaş, cinsiyet ve BKİ değerleri

Çalışmaya, 288’i (%85,7) kadın ve 48’i (%14,3) erkek olmak üzere toplam **336 tiroid**

nodülü dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması **48,6 ± 11,7 yıl** olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımları ile beden kitle indeksi (BKİ) değerleri **Tablo 10'da** özetlenmiştir.

Tablo 10; Hastaların yaş, cinsiyet ve BKİ değerleri n / (%)		
Yaş (yıl)		48,6±11,7
Yaş grup (yıl)		
	18-55	223(66,4)
	>55	113(33,6)
Cinsiyet		
	Kadın	288(85,7)
	Erkek	48(14,3)
Boy (cm)		160,6±8,2
Kilo (kg)		78,2±15,3
BKİ (kg/m ²)		32,6±7,1
BKİ		
	Normal	11(12,2)
	Kilolu	22(24,4)
	Obez	57(63,3)
BKİ		
	Normal+kilolu	33(36,7)
	Obez	57(63,3)

BKİ: Beden kitle indeksi

7.2. Tiroid Fonksiyon Durumları ve Klinik Özellikler

Hastaların büyük çoğunluğu ötiroid durumda olup (%82,7), %7,8'inde hipotiroidi ve %9,6'sında hipertiroidi (subklinik formlar dahil) saptanmıştır. Olguların %79,2'si tiroidle ilgili herhangi bir medikal tedavi almamış, %12,2'si L-tiroksin replasman, %8,6'sı ise antitiroid tedavi kullanmıştır. Klinik tanılara bakıldığında, en sık ötiroid multinodüler guatr/ötiroid nodüler guatr (%75,9), ardından hipotiroidi zemininde nodüler guatr (%12,5), toksik multinodüler guatr (%8) ve Graves hastalığı (%3,6) yer almaktadır (Tablo 11).

Tablo 11; Tiroid Fonksiyon Durumları ve Klinik Özellikler n / (%)		
Tiroid fonksiyonu		
	Hipotiroidi	16(4,8)
	Ötiroid	277(82,7)
	Tirotoksikoz	10(3)
	Subklinik hipertiroidi	22(6,6)
	Subklinik hipotiroidi	10(3)
Tiroid fonksiyonu grup		
	Ötroid	277(82,7)
	Hipotroidi	26(7,8)
	Hipertroidi	32(9,6)
Tiroid medikal tedavi		
	Almıyor	266(79,2)
	LT4 replasman	41(12,2)
	Antitiroid tedavi	29(8,6)
Tiroid tanı		
	Hipotiroidi zemininde nodüler guatr	42(12,5)
	ÖNG/ÖMNG	255(75,9)
	Graves	12(3,6)
	Toksik MNG	27(8)

ÖNG: Ötiroid nodüler guatr ÖMNG: Ötiroid multinodüler guatr MNG:multinodüler guatr

LT4: levotiroksin

7.3. Diyabetes Mellitus ve Eşlik Eden Malign Hastalık Durumu;

Hastaların %17'sinde (n=57) diyabetes mellitus (DM), %6,9'unda (n=23) tiroid dışı malign hastalık öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Malignite türleri grupları incelendiğinde, en sık görülen tanımlanmış malignite meme kanseri (%21,7; n=5) olup, bunu kolon kanseri (%4,3; n=1) ve akciğer kanseri (%4,3; n=1) izlemiştir. Diğer lokalizasyonlardaki maligniteler ise %69,6 (n=16) oranında görülmüştür. Bulgular Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12; Diyabetes Mellitus ve Eşlik Eden Malign Hastalık Durumu; n / (%)		
DM varlığı		
	Var	57(17)
	Yok	278(83)
Malign hastalık		
	Var	23(6,9)
	Yok	312(93,1)
Hangi malignite		
	Meme kanseri	5(21,7)
	Kolon kanseri	1(4,3)
	Akciğer kanseri	1(4,3)
	Diğer	16(69,6)

DM: Diyabetes mellitus

7.4. Tiroid Nodüllerinin Sayısı, Boyutu ve Yerleşim Yerleri

Hastaların tiroid nodülleri değerlendirildiğinde, 41'inin (%12,2) soliter, 295'inin (%87,8) multinodüler yapıda olduğu görüldü. Nodül boyutu 282 hastada (%84,7) 1–4 cm arasında, 23 hastada (%6,9) <1 cm ve 28 hastada (%8,4) >4 cm olarak saptandı. Nodüller 179 hastada (%53,3) sağ lobda, 146 hastada (%43,5) sol lobda ve 11 hastada (%3,3) isthmus yerleşimliyd. Nodüllerin lob içi dağılımı incelendiğinde en sık alt pol (%40,5), ardından orta pol (%31,6) ve üst pol (%13) yerleşimi izlendi; %14,9'unda tüm lobu kapsadığı raporlandı. Bulgular Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13; Tiroid Nodüllerinin Sayısı, Boyutu ve Yerleşim Yerleri n / (%)		
USG nodül sayısı		
	Soliter	41(12,2)
	Multinodüler	295(87,8)
Nodül boyut (cm)		
	<1cm	23(6,9)
	1-4cm	282(84,7)
	>4cm	28(8,4)
Nodül volum (ml)		21,3±23,6
Nodül yeri		
	Sağ	179(53,3)
	Sol	146(43,5)
	İsthmus	11(3,3)
Nodül yeri grup		
	Sag veya sol	325(96,7)
	İsthmus	11(3,3)
Nodül lobu		
	Üst pol	26(12,1)
	Orta pol	66(30,7)
	Alt pol	85(39,5)
	Tüm lobu kaplayan	31(14,4)
	Anterior	4(1,9)
	Posterior	3(1,4)
Nodül lobu yeri		
	Üst pol	28(13)
	Orta pol	68(31,6)
	Alt pol	87(40,5)
	Tüm lobu kaplayan	32(14,9)

USG: Ultrasonografi

7.5. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Bulguları

Hastaların nodüllerinin ultrasonografik özellikleri incelendiğinde, 71'inin (%28,9) hipoeoik, 65'inin (%26,4) izoeoik ve 67'sinin (%27,2) izohipoeoik olduğu görüldü. Kenar düzeni 294 (%87,5) hastada düzenli 42 (%12,5) hastada düzensizdi. Kalsifikasyon 122 (%36,3) hastada vardı ve 92 (%27,4) hastada ince hipoeoik halo görülmüştü. Tiroid içeriği 88 (%32,2) hastada solid, 174 (%63,7) hastada mix nodül olarak bulundu. Tiroid parankimi 122 (%51,7)

hastada homojen, 114 (%48,3) hastada heterojendi. Sonuçlar Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14; Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Bulguları n / (%)		
Ekojenite		
	Hipoekoik	71(28,9)
	İzoekoik	65(26,4)
	Hiperekoik	10(4,1)
	İzohipoekoik	67(27,2)
	İzohiperekoik	33(13,4)
Kenar düzeni		
	Düzenli	294(87,5)
	Düzensiz	42(12,5)
Kalsifikasyon		
	Yok	214(63,7)
	Var	122(36,3)
Kalsifikasyon		
	Yok	214(63,7)
	Mikrokalsifiye	56(16,7)
	Makrokalsifiye	50(14,9)
	Mikro ve makrokalsifiye	11(3,3)
	Perifer rim şeklinde	2(0,6)
	Kuyruklu yıldız artefaktı	3(0,9)
Halo varlığı		
	İnce hipoeikoik halo	92(27,4)
	Halo yok	244(72,6)
Kanlanma		
	Kanlanma yok	19(14,6)
	Periferik kanlanma	47(36,2)
	Santral kanlanma	11(8,5)
	Perifer+santral	53(40,8)
İçerik		
	Kistik	11(4)
	Solid	88(32,2)
	Mikst	174(63,7)
Tiroid volum (ml)		35,5±31,1
USG parankim		
	Homojen	122(51,7)
	Heterojen	114(48,3)

7.6. Hastaların Tiroid Hormon, Otoantikör, Glukoz ve 25(OH)D₃ Düzeyleri

Hastaların tiroid hormon ve oto antikor düzeylerine bakıldığında TSH $2,4 \pm 11$ T4 $1,2 \pm 0,2$, T3 $3,2 \pm 0,9$ bulundu. Anti TPO 58 (%24,9) hastada, Anti TG 24(%14,7) hastada pozitif. Açlık kan şekeri (AKŞ) $103,2 \pm 23,5$, HbA1c $5,8 \pm 0,9$ ve 25(OH)D₃ Düzeyleri $16,8 \pm 9,7$ olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15; Hastaların Tiroid Hormon, Otoantikor, Glukoz ve 25(OH)D₃ Düzeyleri		
TSH (mIU/L)		1,3(0,8-2,0)
ST4 (ng/dl)		$1,2 \pm 0,2$
ST3 (pg/ml)		$3,2 \pm 0,9$
Anti TPO titre (IU/mL)		12,1(9,1-28,4)
Anti TPO n / (%)		
	Pozitif	58(24,9)
	Negatif	175(75,1)
Anti TG titre (IU/mL)		17,1(12,8-41,2)
Anti TG n / (%)		
	Pozitif	24(14,7)
	Negatif	139(85,3)
Açlık kan şekeri (mg/dL)		$103,2 \pm 23,5$
Kreatinin (mg/dL)		$0,7 \pm 0,2$
HbA1c (%)		$5,8 \pm 0,9$
D vitamini (ng/dL)		$16,8 \pm 9,7$

TSH: tiroid stimule edici hormon ST4: serbest tiroksin 4 ST3: serbest tiroksin 3

TPO: tiroid peroksidaz TG: tiroglubulin HbA1c: glikozile hemoglobin

7.7. Hastaların Tam Kan Sayımı ve İnflamatuvar İndeks Sonuçları

Hastaların kankan sayımı sonuçları incelendiğinde beyaz küre sayısı $7,5 \pm 2,0$, nötrofil sayısı $4,5 \pm 1,6$, lenfosit sayısı $2,3 \pm 0,8$ olarak bulundu. Nötrofil/Lenfosit oranı $2,2 \pm 1,5$, platelet/lenosit oranı $130,7 \pm 56,1$ olarak bulundu. Sistemik immün indeks $599,7 \pm 460,1$ 'di. Sonuçlar Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16; Hastaların Tam Kan Sayımı ve İnflamatuvar İndeks Sonuçları

WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7,5 $\pm$ 2
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	4,5 $\pm$ 1,6
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2,3 $\pm$ 0,8
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	276,8 $\pm$ 68,6
MPV (fL)	9,8 $\pm$ 1,3
NEU/LYN oran	2,2 $\pm$ 1,5
PLT/ LYN oran	130,7 $\pm$ 56,1
NEU/LYN oran (kesme değeri 2,3) n / (%)	
<2,3	249(74,1)
>2,3	87(25,9)
PLT/LYM oran (kesme değeri 154, 2) n / (%)	
<154,2	254(75,6)
>154,2	82(24,4)
Sistemik immün index (SII)	599,7 $\pm$ 460,1

WBC: Beyaz kan hücreleri MPV: ortalama platelet hacmi NEU: nötrofil titresi

LYN: lenfosit titresi PLT: platelet sayısı

7.8. Hastalara Uygulanan Cerrahi Prosedürler

Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler incelendiğinde 81 (%24,2) hastaya lobektomi, 253 (%75,5) hastaya total tiroidektomi uygulandığı görüldü. Sonuçlar Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17; Hastalara Uygulanan Cerrahi Prosedürler n / (%)

Cerrahi şekli	
Lobektomi	81(24,2)
Total tiroidektomi	253(75,5)
Total tiroidektomi+Boyun diseksiyon	0(0)
Lobektomi+İstmektomi	1(0,3)

7.9. Hastaların Patoloji Sonuçları;

Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 101 (%31,1) hastanın maling olduğu, en sık malignitenin 69 (%68,5) hasta ile tiroid papiller kanser olduğu görüldü. Papiller kanser alt gruplarına bakıldığında 36'sının (%52,9) klasik varyant, 27'sinin (%39,7) foliküler varyant olduğu görüldü. Parankim incelemesinde 123 (%36,6) hastanın tiroidit zemininde geliştiği tespit edildi. Sonuçlar Tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18; Hastaların patoloji sonuçları n / (%)		
Patoloji sonuc		
	Benign	235(69,9)
	Malign	101(30,1)
Malignite tip		
	Papiller kanser	69(68,3)
	Foliküler kanser	8(7,9)
	NIFT-p	16(15,8)
	Medüller kanser	1(1)
	Anaplastik	0(0)
	Malignite potansiyeli belirsiz	7(6,9)
Papiller kanser tipi		
	Klasik varyant	36(52,9)
	Foliküler varyant	27(39,7)
	Onkositik varyant	3(4,4)
	Diğer	2(2,9)
Patoloji parankim		
	Nodüler guatr	213(63,4)
	Tiroidit zemini	123(36,6)

NIFT-P: Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi

7.10. Tümör Boyutu ve İnvazyon Durumu

Malign olguların tümör özellikleri, 65 hastada (%65) tümör boyutunun 1–4 cm arasında, 28 hastada (%28) <1 cm ve 7 hastada (%7) >4 cm olduğu görüldü. Hastaların %15’inde (n=15) lenfovasküler invazyon, %25’inde (n=25) tiroid dışı yayılım ve %5’inde (n=5) lenf nodu

metastazı saptandı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları değerlendirildiğinde, nodüllerin %94,6'sının (n=318) ÖBA ve %5,4'ünün (n=18) ÖBFL kategorisinde olduğu belirlendi. Ortalama nodül uzunluğu $24,1 \pm 11,6$ mm olarak ölçüldü. Bulgular Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19; Tümör boyutu ve invazyon durumu		
Tümör boyut (cm) n / (%)		
	<1cm	28(28)
	1-4cm	65(65)
	>4cm	7(7)
Lenfovasküler invazyon n / (%)		
	Var	15(15)
	Yok	85(85)
Tiroid dışı yayılım n / (%)		
	Var	25(25)
	Yok	75(75)
Lenf nodu metastazı n / (%)		
	Var	5(5)
	Yok	95(95)
İİAB sonuç n / (%)		
	ÖBA	318(94,6)
	ÖBFL	18(5,4)
Nodul uzunluk (mm)		24,1±11,6

İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi ÖBA: önemi belirsiz atipi

ÖBFL: önemi belirsiz foliküler lezyon

7.11. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Grupların Karşılaştırılması

7.11.1. Yaş, Cinsiyet ve BKİ

Hastaların yaş cinsiyet, BKİ değerleri benign ve malign olma durumuna göre karşılaştırıldı. Benign olanların yaşları $50,2 \pm 11,1$, malign olanların yaşları $45,0 \pm 12,4$ olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,001$). Benign olanların

207'sinin (%88,1) ve malign olanların 81'i (%80,2) kadındı ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde boy, kilo, BKİ malign ve benign gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Yaş, Cinsiyet ve BKİ'nin Malignite Durumuna Göre Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	p
Yaş (yıl)		50,2±11,1	45±12,4	<0,001
Yaş grup (yıl)				0,045
	18-55	148(63)	75(74,3)	
	>55	87(37)	26(25,7)	
Cinsiyet				0,085
	Kadın	207(88,1)	81(80,2)	
	Erkek	28(11,9)	20(19,8)	
Boy (cm)		161,5±8,1	158,6±8,4	0,124
Kilo (kg)		77,6±15,2	79,6±15,6	0,376
BKİ (kg/m ²)		31,8±6,8	34,3±7,5	
BKİ (kg/m ²)				0,091
	Normal	9(14,3)	2(7,4)	
	Kilolu	18(28,6)	4(14,8)	
	Obez	36(57,1)	21(77,8)	
BKİ (kg/m ²)				0,094
	Normal+kilolu	27(42,9)	6(22,2)	
	Obez	36(57,1)	21(77,8)	

BKİ: Beden kitle indeksi

7.11.2. Tiroid Fonksiyon Durumu

Benign ve malign olma durumuna göre tiroid fonksiyonları karşılaştırıldığında benign olanların 184'ünün (%78,6) ve malign olanların 93'ünün (%92,1) ötroid olduğu görüldü ve gruplar arasındaki fark olarak anlamlıydı (p=0,004). Medikal tedavi alınması ve tiroid tanıları gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Tiroid Fonksiyon Durumlarının Malignite ile Karşılaştırılması			
	Benign	Malign	P
Tiroid fonksiyonu			0,098
Hipotiroidi	15(6,4)	1(1)	
Ötiroid	184(78,6)	93(92,1)	
Tirotoksikoz	7(3)	3(3)	
Subklinik hipertiroidi	18(7,7)	4(4)	
Subklinik hipotiroidi	10(4,3)	0(0)	
Tiroid fonksiyonu 3 grup			0,004
Ötiroid	184(78,6)	93(92,1)	
Hipotroidi	25(10,7)	1(1)	
Hipertroidi	25(10,7)	7(6,9)	
Tiroid medikal tedavi			0,477
Almıyor	186(79,1)	80(79,2)	
LT4 replasman	31(13,2)	10(9,9)	
Antitiroid tedavi	18(7,7)	11(10,9)	
Tiroid tanı			0,410
Hipotiroidi zemininde noduler guatr	33(14)	9(8,9)	
Öng/Ömng	177(75,3)	78(77,2)	
Graves	5(2,1)	7(6,9)	
Toksik mng	20(8,5)	7(6,9)	

ÖNG: Ötiroid noduler guatr ÖMNG: Ötiroid multinoduler guatr MNG:multinoduler guatr

LT4: levotiroksin

7.11.3. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar ve Cerrahi prosedürler

Benign ve malign gruplar, eşlik eden sistemik hastalıklar ve cerrahi yaklaşımlar açısından karşılaştırıldığında, DM sıklığı benign grupta %16,2 (n=38) ve malign grupta %18,8 (n=19) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,567). Buna karşılık, tiroid dışı primer malign hastalık öyküsü bulunan hasta oranı, malign patoloji grubunda (%10; n=10) benign gruba (%5,5; n=13) göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,008).

Cerrahi yaklaşım açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı; benign grupta %25,5 (n=60) lobektomi ve %74 (n=174) total tiroidektomi, malign grupta ise %21 (n=21) lobektomi ve %79 (n=79) total tiroidektomi uygulanmıştır (p=0,489). Bulgular Tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22; “Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Sistemik Hastalıklar ve Cerrahi Prosedürlerin Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	P
DM varlığı				0,567
	Var	38(16,2)	19(18,8)	
	Yok	196(83,8)	82(81,2)	
Malign hastalık				0,008
	Var	13(5,5)	10(10)	
	Yok	222(94,5)	90(90)	
Cerrahi şekli				0,489
	Lobektomi	60(25,5)	21(21)	
	Total tiroidektomi	174(74)	79(79)	
	Lobektomi+İstmektomi	1(0,4)	0(0)	

DM: diyabetes mellitus

7.11.4. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Nodül Sayısı, Boyutu ve Yerleşiminin Karşılaştırılması

Hastaların tiroid nodül sayısı, boyutu ve yerleşim yerleri benign ve malign gruplar arasında karşılaştırıldığında, nodül sayısı, nodül boyutu, nodül hacmi ve yerleşim bölgeleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Benign grupta olguların %88,1’i multinodüler, %11,9’u soliter iken; malign grupta %87,1’i multinodüler, %12,9’u soliterdi. Nodüllerin çoğunluğu her iki grupta da 1–4 cm boyut aralığındaydı. Yerleşim açısından benign grupta %55,7 sağ, %41,3 sol, %3 istmus yerleşimli; malign grupta ise %47,5 sağ, %48,5 sol ve %4 istmus yerleşimli nodüller saptandı. Bulgular Tablo 23’te özetlenmiştir.

Tablo 23; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Nodül Sayısı, Boyutu ve Yerleşiminin Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	p
USG nodül sayısı				
	Soliter	28(11,9)	13(12,9)	0,949
	Multinodüler	207(88,1)	88(87,1)	
Nodül boyut (cm)				0,051
	<1cm	11(4,7)	12(12)	
	1-4cm	201(86,3)	81(81)	
	>4cm	21(9)	7(7)	
Nodül volum (ml)		20,4±22,3	23,7±27,4	0,705
Nodül yeri gruplama-1				0,740
	Sağ	131(55,7)	48(47,5)	
	Sol	97(41,3)	49(48,5)	
	İsthmus	7(3)	4(4)	
Nodül yeri gruplama-2				
	Sag veya sol	228(97)	97(96)	
	İsthmus	7(3)	4(4)	
Nodül lobu-1				0,605
	Üst pol	20(13,2)	6(9,5)	
	Orta pol	49(32,2)	17(27)	
	Alt pol	54(35,5)	31(49,2)	
	Tüm lobu kaplayan	24(15,8)	7(11,1)	
	Anterior	3(2)	1(1,6)	
	Posterior	2(1,3)	1(1,6)	
Nodül lobu-2				0,622
	Üst pol	21(13,8)	7(11,1)	
	Orta pol	51(33,6)	17(27)	
	Alt pol	55(36,2)	32(50,8)	
	Tüm lobu kaplayan	25(16,4)	7(11,1)	

7.11.5. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Ultrasonografik Bulguların Karşılaştırılması

Hastaların tiroid nodül usg bulguları benign ve malign olma durumuna göre karşılaştırıldı. Benign olanların 39'u (%22,8) hipoeoik, 47'si izohipoikoik (%27,5) ve 27'si (%15,8) izohiperekoik olarak bulundu. Buna karşın malign olanların 32'si (%42,7) hipoeoik, 20'si (%26,7) izohipoekoik ve 6'sı (%8) izohiperekoik olarak bulundu. Benign ve malign hastaların ekojeniteleri istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,016$). Malign olanların 22'sinin (%21,8) kenar düzensizliği varken benign olanların 20'sinde (%8,5) kenar düzensizliği vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Kalsifikasyon, halo varlığı ve kanlanma özellikleri gruplar arasında farklı bulunmadı. Benign olanların 133'ü (%72,7) mix içerikli iken, malign olanların 41'i (%45,6) miks içerikliydi; benign olanların 39'u (%21,3) solid içerikli iken, malign olanların 49'u (%54,4) solid içerikliydi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Sonuçlar Tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Ultrasonografik Bulguların Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	P
Ekojenite				0,016
	Hipoeoik	39(22,8)	32(42,7)	
	İzoekoik	49(28,7)	16(21,3)	
	Hiperekoik	9(5,3)	1(1,3)	
	İzohipoekoik	47(27,5)	20(26,7)	
	İzohiperekoik	27(15,8)	6(8)	
Kenar düzeni				0,001
	Düzenli	215(91,5)	79(78,2)	
	Düzensiz	20(8,5)	22(21,8)	
Kalsifikasyon-1				0,187
	Yok	155(60,0)	59(58,4)	
	Var	80(34,0)	42(41,6)	

Tablo-24 devamı;

Kalsifikasyon-2				0,694
	Yok	155(66)	59(58,4)	
	Mikrokalsifiye	34(14,5)	22(21,8)	
	Makrokalsifiye	33(14)	17(16,8)	
	Mikro ve makrokalsifiye	9(3,8)	2(2)	
	Perifer rim şeklinde	2(0,9)	0(0)	
	Kuyruklu yıldız artefaktı	2(0,9)	1(1)	
Halo varlığı				0,758
	İnce hipoekoik halo	66(28,1)	26(25,7)	
	Halo yok	169(71,9)	75(74,3)	
Kanlanma				0,876
	Kanlanma yok	14(14,3)	5(15,6)	
	Periferik kanlanma	37(37,8)	10(31,3)	
	Santral kanlanma	7(7,1)	4(12,5)	
	Perifer+santral	40(40,8)	13(40,6)	
İçerik				0,004
	Kistik	11(6)	0(0)	
	Solid	39(21,3)	49(54,4)	
	Mikst	133(72,7)	41(45,6)	

7.11.6. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Tiroid Hacmi, USG Parankim Bulguları ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tiroid hacmi, USG parankim ekojenitesi, AKŞ, kreatinin, HbA1c, TSH, T3 ve T4 değerleri gruplar arasında farklı bulunmadı ($p>0.5$). Anti TPO, anti TG titrelerinde gruplar arasında farklı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 25; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Tiroid Hacmi, USG Parankim Bulguları ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	p
	Tiroid volum (ml)	34,9±31,6	36,8±29,9	0,604
	USG parankim			0,504
	Homojen	84(50,3)	38(55,1)	
	Heterojen	83(49,7)	31(44,9)	
	Açlık kan şekeri (mg/dl)	102,3±19	105,4±31,6	0,273
	Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,2	0,7±0,2	0,632
	HbA1c (%)	5,8±0,9	5,7±0,9	0,542
	TSH (mIU/L)	1,3(0,8-2,0)	1,3(0,8-2,1)	0,902
	ST4 (ng/dL)	1,2±0,2	1,3±0,3	0,198
	ST3 (pg/mL)	3,3±0,9	2,9±0,6	0,089
	Anti TPO titre (IU/mL)	12,2(9,4-47,5)	111,8(8,6-26,1)	0,298
	Anti TPO			0,704
	Pozitif	41(25,9)	17(22,7)	
	Negatif	117(74,1)	58(77,3)	
	Anti TG titre (IU/mL)	17,6(13,8-75,3)	16,5(12,1-28,5)	0,060
	Anti TG			0,114
	Pozitif	16(19,8)	8(9,8)	
	Negatif	65(80,2)	74(90,2)	

TSH: tiroid stimule edici hormon ST4: serbest tiroksin 4 ST3: serbest tiroksin 3

TPO: tiroid peroksidaz TG: tiroglobulin HbA1c: glikozile hemoglobin

7.11.7. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Tam Kan Sayımı Parametreleri ve İnflamatuvar İndekslerin Karşılaştırılması

Benign ve malign olma durumuna göre hastaların tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve sistemik immün indeks de gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar Tablo 26’da özetlenmiştir.

Tablo 26; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Tam Kan Sayımı Parametreleri ve İnflamatuvar İndekslerin Karşılaştırılması			
	Bening	Malign	p
WBC (10 ³ /μL)	7,5±2	7,7±2,1	0,320
Nötrofil (10 ³ /μL)	4,4±1,6	4,7±1,6	0,180
Lenfosit (10 ³ /μL)	2,3±0,8	2,4±0,7	0,820
Platelet (10 ³ /μL)	272,9±70,9	285,7±62,3	0,119
MPV (fL)	9,9±1,2	9,7±1,4	0,213
NEU/LYN oran	2,1±1,3	2,2±1,9	0,525
PLT/ LYN oran	129,5±54,3	133,4±60,2	0,334
NEU/LYN oran (kesme değeri 2,3)			0,818
<2,3	175(74,5)	74(73,3)	
>2,3	60(25,5)	27(26,7)	
PLT/LYM oran (kesme değeri 154,2)			0,552
<154,2	175(74,5)	79(78,2)	
>154,2	60(25,5)	22(21,8)	
Sistemik immün index (SII)	584,1±420,1	636,1±542,5	0,343

WBC: Beyaz kan hücreleri MPV: ortalama platelet hacmi NEU: nötrofil titresi

LYN: lenfosit titresi PLT: platelet sayısı

7.11.8. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Parankim Patolojilerinin Karşılaştırılması

Hastaların tiroidektomi materyallerinde saptanan parankim patolojileri benign ve malign gruplar arasında karşılaştırıldığında, anlamlı fark saptanmadı (p=0,463). Benign gruptaki hastaların %62,1'inde (n=146) nodüler guatr, %37,9'unda (n=89) tiroidit zemini izlenirken; malign grupta bu oranlar sırasıyla %66,3 (n=67) ve %33,7 (n=34) idi. Bulgular Tablo 27'de özetlenmiştir.

Tablo 27; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda Parankim Patolojilerinin Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	p
Patoloji parankim				0,463
	Nodüler guatr	146(62,1)	67(66,3)	
	Tiroidit zemini	89(37,9)	34(33,7)	

7.11.9. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda İİAB Sonuçları ve Nodül Uzunluklarının Karşılaştırılması

Hastaların ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları benign ve malign gruplar arasında karşılaştırıldığında, ÖBA ve ÖBFL dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,565$). Benign olguların %95,3'ü ($n=224$) ÖBA, %4,7'si ($n=11$) ÖBFL iken; malign olguların %93,1'i ($n=94$) ÖBA, %6,9'u ($n=7$) ÖBFL idi. Buna karşın, nodül uzunluğu benign grupta $25,1\pm 11,7$ mm, malign grupta $21,5\pm 11,1$ mm olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,010$). Bu bulgu, daha kısa nodül uzunluğunun malignite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular Tablo 28'de özetlenmiştir.

Tablo 28; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sیتولوجیجی Nodüllerde Benign ve Malign Gruplarda İİAB Sonuçları ve Nodül Uzunluklarının Karşılaştırılması				
		Benign	Malign	p
İİAB sonuç				0,565
	ÖBA	224(95,3)	94(93,1)	
	ÖBFL	11(4,7)	7(6,9)	
Nodül uzunluk (mm)		25,1±11,7	21,5±11,1	0,010

8. Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Malignite İçin Risk Faktörü Analizi

Bethesda III sitolojisine sahip nodüllerde malignite ile ilişkili olabilecek değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, bazı klinik ve radyolojik parametrelerin malignite riskini etkileyebileceği görüldü.

Buna göre nodül uzunluğu (OR=0,971; %95 GA: 0,950–0,993; p=0,011) kısaldıkça malignite riskinin arttığı, solid içerik varlığının (OR=0,529; p=0,004) ve kenar düzensizliğinin (OR=2,994; p=0,001) malignite ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca hipoekoik/izohipoekoik ekojenitenin (OR=0,397; p=0,002), küçük nodül boyutunun (OR=0,363; p=0,020) ve daha genç yaş grubunun (OR=0,590; p=0,046) malignite olasılığını artırdığı belirlendi. Bu sonuçlar, tek değişkenli düzeyde bazı ultrasonografik özelliklerin ve yaşın malignite ile anlamlı ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu değişkenler ile birlikte cinsiyet, TSH düzeyi ve eşlik eden tiroid dışı malign hastalık öyküsü de modele eklenerek yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, hiçbir değişkenin bağımsız olarak malignite riskini öngörmediği saptandı (p>0,05). Çok değişkenli analizde en yüksek eğilim gösteren değişkenler nodül uzunluğu (p=0,055), içerik (p=0,058), ekojenite (p=0,057), kenar düzensizliği (p=0,090) ve TSH (p=0,075) olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadılar. Bu bulgular, Bethesda III nodüllerde malignite riskinin tek bir değişkene bağlı olmaktan çok, çok faktörlü ve karmaşık bir etkileşimle şekillendiğini düşündürmektedir. Klinik pratikte, bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin, tek başına kullanılmalarına göre daha doğru risk sınıflaması sağlayabileceği söylenebilir. Bulgular Tablo 29’da özetlenmiştir;

Tablo 29; Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) Sitolojili Nodüllerde Malignite İçin Risk Faktörü Analizi								
	Tek değişkenli				Çok değişkenli			
	OR	%95 Güven aralığı		p	OR	%95 Güven aralığı		p
Nodül uzunluk (mm)	0,971	0,950	0,993	0,011	0,970	0,941	1,001	0,055
İçerik	0,529	0,341	0,820	0,004	0,558	0,306	1,019	0,058
Kenar düzeni	2,994	1,550	5,781	0,001	2,177	0,885	5,358	0,090
Ekojenite	0,397	0,222	0,709	0,002	0,502	0,247	1,021	0,057
Nodül boyut	0,363	0,155	0,854	0,020				
Malign hastalık	0,527	0,223	1,245	0,144				
Yaş grup (yıl)	0,590	0,351	0,991	0,046				
Cinsiyet	1,825	0,973	3,423	0,061				
Patoloji parankim	0,832	0,510	1,358	0,463				
TSH (mIU/L)	0,905	0,777	1,054	0,198	0,775	0,585	1,026	0,075
Nodül yeri (II)	1,343	0,384	4,694	0,644				
TSH >4,5 (mIU/L)	0,000	0,000	-	0,998				

9. Tartışma

Bethesda Kategori III (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon, ÖBA/ÖBFL) sitolojisine sahip nodüllerde malignite riskini etkileyen faktörlerin ortaya konması, bu heterojen grubun yönetiminde en kritik basamaklardan biridir. Bu çalışmada 336 nodül çok yönlü olarak değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular literatürle karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

Gruplar arasında yaş değerlendirmesi yapıldığında malign gruptaki hastaların yaş ortalamasının benign gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p<0,001$) ve <55 yaş grubunda malignite oranının daha yüksek olduğu ($p<0,045$) saptanmıştır. Bu bulgu, Bethesda III kategorisinde genç yaşın malignite açısından göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde bazı çalışmalarda ise ÖBA/ÖBFL sonucu olan hastalarda yaş ile malignite arasında anlamlı fark bulunmamıştır (70, 1, 71). Bu çalışmalarda 40, 45 veya 75 yaş gibi farklı yaş kesim noktaları kullanılmıştır (9, 72). Kesim noktalarındaki bu farklılıklar, çalışmalar arasındaki sonuç heterojenliğinin önemli bir nedeni olabilir. Uçak ve ark. (45 yaş) ile Suh ve ark. (75 yaş) gruplar arasında anlamlı fark saptamamış, ancak medyan yaş analizlerinde Suh'un çalışmasında benign, Uçak'ın çalışmasında ise malign grupta daha yüksek medyan yaş bildirilmiştir (73, 74). Benzer şekilde, yaş gruplaması yapılmadan yalnızca medyan değerler karşılaştırılan çalışmalarda da bazıları malign, bazıları benign grupta daha yüksek olmakla birlikte çoğunda anlamlılık görülmemiştir (75, 76, 77). Hibrit tasarımlı (primer + meta-analiz) bir çalışmada ise Bethesda 3-4 nodüllerde benign grupta yaşın daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (78, 79). Doğan ve ark.'nın Bethesda 3-4-5 nodülleri içeren çalışmasında da benzer şekilde yaş açısından fark görülmemiştir (80). Buna karşın, bizim örneklem büyüklüğümüze yakın bir çalışmada <55 yaş grubunda malignite anlamlı yüksek bulunmuş ($p<0,0007$) ve lojistik regresyonda da anlamlılık devam etmiştir (81). Ayrıca malign grupta yaşın 6–8 yıl daha düşük olduğu üç farklı çalışmada da anlamlılık oldukça yüksektir ($p<0,0001-0,001$) (82, 3, 83). Kim ve ark.'nın çalışmasında ise nükleer atipili alt grupta genç yaş anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kılavuzlarda da <14 ve >70 yaşta saptanan nodüllerde malignite riskinin arttığı belirtilmektedir (84) Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, yaşın tek başına belirleyici olmamakla birlikte, genç hastalarda şüpheli ultrasonografik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde malignite riskini artırabileceği

anlaşılmaktadır. Bu nedenle genç hastalarda Bethesda III kategorisindeki nodüller daha dikkatli izlenmeli ve erken dönemde biyopsi tekrarı veya moleküler test gibi ileri tetkikler düşünülmelidir.

Demografik özelliklere bakıldığında cinsiyet, boy, kilo, BKİ ve diyabet varlığı açısından malign ve benign gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, bu değişkenlerin Bethesda III nodüllerde malignite riskinde belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Literatürde de çoğu çalışmada cinsiyet ile malignite arasında anlamlı fark bulunmamıştır (1, 70, 75, 77, 79, 85, 80, 86). Buna karşın 113 ÖBA/ÖBFL nodüllü bir çalışmada erkek cinsiyet malignite ile ilişkili bulunmuş ($p=0,04$) ve lojistik regresyonda 3 kat daha yüksek risk saptanmıştır (72). Diğer bir çalışmada ise erkek cinsiyet başlangıçta anlamlı iken lojistik analizde anlamlılığını kaybetmiştir ($p=0,615$) (81). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, cinsiyetin tek başına belirleyici olmadığı, klinik ve radyolojik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir. BKİ ile yapılan çalışmalarda da benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (80, 82, 87, 72). Obezite ile tiroid malignitesi arasındaki ilişkiyi bildiren bazı geniş örneklemli çalışmalar olmakla birlikte, bunların çoğu Bethesda III grubuna özgü değildir. Örneğin 9765 hasta içeren bir çalışmada yüksek BKİ, genç yaş, küçük nodül, multifokalite ve malignite arasında ilişki saptanmış; yüksek BKİ'li papiller tiroid kanseri (PTK) hastalarında tümör çapı anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ($p<0,001$). Benzer şekilde bir meta-analizde BKİ, kilo ve bel/kalça çevresi artışının tiroid kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (83, 88, 89). Bizim çalışmamızda BKİ açısından fark saptanmamış olması, eksik boy/kilo verilerinin örneklemin tümünü temsil etmemesinden kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, özellikle erkek cinsiyet, yüksek BKİ ve küçük nodül birlikteliğinde dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca obezite ve metabolik sendromun yol açtığı kronik inflamasyonun da malignite riskine katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Eşlik eden tiroid dışı malign hastalık varlığı, malign grupta benign gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Bu bulgu, Bethesda III kategorisindeki nodüllerde ek malignite öyküsünün varlığının, malignite riskini artıran bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde tiroid nodüllerinin çoğunlukla insidental saptandığı ve USG değerlendirmelerinde %68, BT/MR görüntülemelerde ise %16 oranında rastlandığı bildirilmiştir (90). Bu yüksek saptanma oranları, primer malignitesi olan hastalarda tiroid nodüllerinin de daha sık tespit edilmesine ve değerlendirilmesine yol açmış olabilir.

Mevcut çalışmalarda, primer tiroid dışı malignitesi olan hastalarda tiroid nodüllerinde malignite oranının %24'e kadar çıktığı ve bu oranın genel popülasyondaki yaklaşık %5'lik oranla karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (91). Bu durum, primer malignitesi bulunan hastalarda tiroid nodüllerinin daha dikkatli incelenmesi gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca, özellikle çocukluk çağında tüm vücut ışınlaması veya iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet öyküsü olan bireylerde, ilerleyen yaşlarda tiroid malignitesi riskinin arttığı bilinmektedir (92). Literatürde PET/CT kullanımı ile ilgili veriler incelendiğinde, FDG tutulumu olan tiroid insidentalomalarında malignite olasılığının, tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir (93, 94, 95, 96). Ancak bu çalışmaların çoğu tüm nodül kategorilerini kapsamakta olup Bethesda III alt grubuna özgü değildir. Bununla birlikte, belirsiz sitolojili (Bethesda 3–4) nodüllerde yapılan bir çalışmada FDG-PET kullanımının gereksiz cerrahileri azaltabileceği ve operasyon oranlarını %40'a kadar düşürebileceği belirtilmiştir (97, 98). Bu bulgular, yüksek cerrahi riski taşıyan veya eşlik eden malignitesi bulunan hastalarda PET/CT gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin seçilmiş olgularda karar desteği sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, primer malignitesi olan hastalarda saptanan tiroid nodüllerinin malign olmasının genel sağkalım üzerine belirgin etkisinin olmadığı, prognozun esas olarak primer malignite tarafından belirlendiği bildirilmektedir (99, 100, 101, 102). Bu nedenle, bu hasta grubunda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde agresif cerrahi yaklaşım yerine bireyselleştirilmiş kararlar alınmalı, hasta yaşı, komorbiditeleri, ek tedavi gereksinimleri ve tercihi de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde bildirilen bazı olgular, FDG tutulumu olmayan Bethesda III nodüllerde dahi malignite gelişebileceğini, diğer yandan FDG tutulumu olan nodüllerin her zaman malign olmayabileceğini göstermiştir (103, 104). Bu nedenle, FDG tutulumu malignite açısından uyarıcı olsa da tek başına karar verdirici değildir. 2015 ATA kılavuzunda da >1 cm ve FDG tutulumu olan nodüllerde İİAB yapılması önerilmektedir (95). Çalışmamızda PET/CT verileri mevcut olmadığından SUVmax düzeyleri değerlendirilememiştir. Ancak literatürdeki veriler ışığında, eşlik eden primer malignitesi bulunan ve Bethesda III sitolojisine sahip hastalarda, malignite riski daha yüksek olabileceğinden, PET/CT veya PET/MR gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin seçilmiş olgularda düşünülebileceği kanaatine varılmıştır. Bu bulgu, bilindiği kadarıyla önemi belirsiz atipili nodüller ve eşlik eden primer malignitesi olan hastaları birlikte değerlendiren ilk çalışmalardan biridir ve bu nedenle literatüre özgün katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu sonucun doğrulanabilmesi için daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ultrasonografi verileri değerlendirmesinde hipoekojenite ($p=0,016$), düzensiz kenar ($p=0,001$) ve solid içerik ($p=0,004$) özelliklerinin malign grupta anlamlı olarak daha sık görüldüğü, ayrıca kistik içerikli nodüllerin malign grupta hiç saptanmadığı belirlenmiştir. Bu bulgular, Bethesda III kategorisindeki nodüllerde ultrasonografik özelliklerin, sitolojik belirsizlik durumunda karar destekleyici önemli belirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca nodül uzunluğunun kısa olması da (en uzun ölçülen kenar) malign grupta anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$). Literatürde benzer şekilde, düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, ön-arka çapın transvers çaptan uzun olması ve hipervaskülerite gibi özelliklerin maligniteyle ilişkili olduğu çok sayıda çalışma bildirilmiştir (77, 75, 1, 105, 76,72, 70, 78, 83, 85, 79, 71, 106, 3, 73, 74, 107, 108, 109, 110, 111, 112).

Örneğin 267 Bethesda III nodüllü bir çalışmada düzensiz kenar ve mikrokalsifikasyon ($p<0,01$), 138 nodüllük bir seride ise hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve düzensiz kenar ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur (77, 1). Bu benzerlik, çalışmamızın bulgularının literatürle uyumlu olduğunu ve bu USG özelliklerinin Bethesda III grubunda tekrar eden şekilde malignite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki konusunda literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda malign nodüllerin daha küçük olduğu ve lojistik regresyon analizlerinde bu ilişkinin korunduğu, bazılarında ise benign grupta daha büyük nodüller bulunduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda nodül boyutu tek başına anlamlı bulunmamış, ancak şüpheli USG özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde malignite öngörüsüne katkı sağladığı görülmüştür. Bu durum, boyutun tek başına karar kriteri olarak kullanılmaması, şüpheli morfolojik özelliklerle birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca bazı yayınlar, soliter nodüllerin (73, 78) veya istmus yerleşimli nodüllerin (11) daha yüksek malignite riski taşıdığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda nodül sayısı ve lokalizasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu fark, multinodüler hastalıkta şüpheli odakların gözden kaçması veya farklı merkezlerdeki USG değerlendirme pratiği farklılıklarından kaynaklanabilir. Bulgularımız, Bethesda III grubunun heterojen yapısı göz önüne alındığında, ultrasonografinin klinik karar sürecinde kritik bir filtre görevi gördüğünü desteklemektedir. Özellikle düzensiz kenar, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve solid yapı gibi özellikler, sadece morfolojik şüphe değil, biyopsi tekrarı veya cerrahiye yönlendirme kararında da belirleyici olabilir. Güncel kılavuzlar da boyut kriterinden bağımsız olarak şüpheli USG özellikleri bulunan nodüllerde biyopsi yapılmasını

önermektedir. Bu yaklaşım, küçük nodüllerde bile malignite riskinin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Nitekim, rutin USG erişiminin artmasıyla küçük boyutlu malign nodüllerin daha sık saptandığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, Bethesda III nodüllerde nodül boyutundan çok, şüpheli USG özelliklerinin varlığı malignite riskinin öngörülmesinde daha belirleyicidir. Bu nedenle, hipoekojenite, düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, solid yapı ve ön-arka çap> transvers çap gibi özellikler mevcutsa, erken biyopsi veya cerrahi planlaması düşünülmelidir.

Çalışmamızda malign grupta ötiroidi oranı anlamlı olarak daha yüksek, hipotiroidi ve hipertiroidi oranları ise daha düşük saptanmıştır ($p=0,004$). TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum, Bethesda III kategorisinde malign nodüllerin sıklıkla normal hormon düzeyleriyle seyredebileceğini ve fonksiyonel durumun malignite öngörüsünde sınırlı değere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde ise TSH düzeyleriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda TSH'nın malign grupta daha yüksek olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (70, 79, 71, 3, 76); diğer çalışmalarda ise benign grupta görece daha yüksek TSH medyanı bildirilmiştir (110). Bazı geniş örneklemli papiller tiroid kanseri çalışmalarında ise TSH'nın malign grupta anlamlı yüksek olduğu ($p<0,0001-0,032$) rapor edilmiştir (81, 83, 87). Bu farklılıklar, çalışmalardaki örneklem çeşitliliği, hashimato tiroiditi varlığı ve seçim farklarıyla açıklanabilir. Ayrıca hiperaktif nodüllerin malign potansiyelinin düşük olduğu uzun süredir bilinen bir klinik gözlemdir ve ATA kılavuzlarında da vurgulanmaktadır. Ancak graves hastalığı zeminindeki hipoaktif nodüllerde malignite oranlarının beklenenden yüksek bulunabildiği, bu nedenle fonksiyon bozukluğu varlığında da morfolojik değerlendirmelerin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (90,113). Bulgularımız, TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinin Bethesda III nodüllerde malignite öngörüsünde tek başına kullanılabilir belirteçler olmadığını, ancak şüpheli USG bulguları veya yüksek klinik riskle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Klinik açıdan, ötiroid hastalarda dahi malign nodül olabileceği göz önünde bulundurulmalı, hormon düzeylerinin normal olmasının biyopsi kararını geciktirmemesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Hemogram parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesinde lökosit, lenfosit, platelet, MPV, NLR, PLR ve SII değerleri açısından malign ve benign gruplar arasında

anlamli fark saptanmamıştır. Ayrıca, NLR için 2,3 ve PLR için 154,2 olarak hesaplanan kesim noktaları da gruplar için ayırt edici olmamıştır. Bu bulgular, Bethesda III kategorisindeki nodüllerde sistemik inflamasyon belirteçlerinin malignite öngörüsünde sınırlı rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde ise bu göstergelerle ilgili sonuçlar heterojendir. Bazı çalışmalarda Bethesda 3–4–5 nodüllerde NLR yüksekliği malignite ile ilişkili bulunmuş (80, 86), diğerlerinde ise fark saptanmamıştır. Ayrıca, foliküler tiroid kanseri olarak sonuçlanan olgularda $NLR \geq 1,6$ değerinin anlamlı bulunduğu, buna karşın Bethesda 3–4 grubunda anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda SII'nin malign grupta anlamlı yüksek (ör. 439,84 veya 494,66 üzeri değerler) olduğu belirtilmiş olsa da (3, 114, 115, 116), Bethesda III nodüllere özgü veri çok azdır. Papiller tiroid kanseri çalışmalarında da yüksek NLR'nin daha ileri evre, yüksek nüks oranı, multifokalite, lenf nodu metastazı ve agresif varyantlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (117, 118, 119, 120). Ancak bu veriler, sitolojik olarak malign olduğu bilinen hastalara ait olup Bethesda III gibi belirsiz kategorilere doğrudan genellenemez. Ayrıca bazı çalışmalarda MPV yüksekliğinin 55 yaş üzerindeki papiller tiroid kanseri hastalarında anlamlı olduğu rapor edilmiştir (121, 87); ancak bu da Bethesda III'e özgü değildir. Bulgularımız, Bethesda III nodüllerde hemogram temelli inflamasyon indekslerinin malignite öngörüsünde anlamlı katkı sağlamadığını, ancak daha geniş örneklemle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu parametrelerin kolay erişilebilir ve düşük maliyetli olmaları, gelecekte klinik risk modellerine destekleyici olarak eklenebilecekleri yönünde potansiyel taşımaktadır. Klinik olarak, şüpheli USG bulgusu olmayan ve ek risk faktörü taşımayan Bethesda III hastalarda, yalnızca NLR/PLR/SII gibi indekslere dayanarak cerrahi karar verilmemelidir

Atipi alt gruplamaları değerlendirilmesinde ÖBA (nükleer atipi) ve ÖBFL (mimari atipi) ayırımında benign ve malign gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,565$). Ancak literatürde çoğu çalışmada nükleer atipili nodüllerde malignite oranlarının mimari atipiye göre belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmektedir (105, 122, 85, 123, 124). Örneğin Mosca ve ark.'nın çalışmasında nükleer atipili Bethesda III nodüllerde malignite oranı, bazı Bethesda IV nodüllerden bile yüksek bulunmuştur (122). Buna karşın Terzi ve ark.'nın çalışmasında nükleer ve mimari atipi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (77). Literatürde ayrıca Hurtle hücreli veya mimari atipili nodüllerin genellikle daha benign seyirli olduğu, buna karşılık nükleer atipinin papiller tiroid kanserine daha çok benzediği vurgulanmaktadır. Bu farklı sonuçlar,

merkezler arası sitolojik yorum farklılıkları, patoloğ deneyimi ve örneklem seçimine bağı olabilir. 2023 Bethesda sisteminde yapılan güncellemede de bu konuya dikkat çekilmiş ve artık Bethesda III kategorisi “nükleer atipi” ve “diğerleri” olarak ikiye ayrılmıştır. Bu değışiklik, nükleer atipinin daha yüksek malignite riski taşıdığını kabul eden literatürle uyumludur. Ayrıca, bazı merkezlerde yapılan çalışmalarda nükleer atipili nodüllerde BRAF V600E mutasyonunun daha sık görüldüğü ve bu mutasyonun malignite riskini 4,5 kat artırdığı ($p<0,001$) bildirilmiştir (73,125). Çalışmamızda merkezimizde moleküler analiz yapılamaması nedeniyle bu tür veriler mevcut değildir ve patoloji raporlarının büyük kısmında alt grup ayrımı yapılmadığı için örneklemimizin tamamı için güvenilir alt tip oranları hesaplanamamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda alt gruplar arasında fark saptanmamış olması, gerçek biyolojik farklılık bulunmadığından çok, alt grup veri sonucu eksikliğiyle ilişkili olabilir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, Bethesda III kategorisinde nükleer atipinin yüksek malignite riski açısından önemli bir uyarıcı olduğu, ancak tanısal doğruluk için sitolojik alt grup bilgisinin sistematik şekilde raporlanması gerektiğı anlaşılmaktadır. Klinik açıdan, nükleer atipi varlığında cerrahiye yönelim, mimari atipide ise moleküler test veya yakın takip gibi daha konservatif yaklaşımlar düşünülebilir. Bu yaklaşım, gereksiz cerrahileri azaltırken yüksek riskli olguların erken tanısını da kolaylaştırabilir.

Cerrahi sonuçların değerlendirilmesinde ÖBA/ÖBFL (Bethesda III) nodüllerin %30,1’inde malignite saptanmış, bu oran literatürde bildirilen %6–48 aralığıyla uyumludur (82, 75, 1, 107). Malign nodüller arasında en sık papiller tiroid kanseri (PTK) (%68,3), ardından NIFTP (%15,8), foliküler tiroid kanseri (%7,9), malign potansiyeli belirsiz tümör (%6,9) ve 1 hastada medüller tiroid kanseri (%1) saptanmıştır; anaplastik kanser görülmemiştir. Papiller kanserler içinde klasik varyant (%52,9) en sık, ardından foliküler varyant (%39,7) gelmektedir. Literatürde de Bethesda III nodüllerde malignite geliştiğinde en sık PTK görüldüğü, bazı çalışmalarda ise foliküler varyantın daha baskın olduğu bildirilmiştir (70, 126). Johnson ve ark.’nın çalışmasında nükleer atipili nodüllerde daha çok PTK, mimari atipili nodüllerde ise foliküler tiroid kanseri görüldüğü belirtilmiştir (124). Bu bulgular, sitolojik alt grubun histopatolojik sonuçlarla yakından ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, Bethesda sisteminde NIFTP’nin benign veya malign kabul edilmesine göre raporlanan malignite oranlarının %6–18’den %10–30’a değışebildiğı bildirilmektedir (5,77, 76, 127, 125, 128, 129, 73, 130, 107). Bu durum, sınıflama farklılıklarının literatürdeki malignite durumu

oranlarındaki geniş değişkenliğe önemli ölçüde katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız, Bethesda III nodüllerde saptanan malignitelerin çoğunun diferansiye tiroid kanserleri olduğunu ve bu nedenle prognozun genellikle iyi olduğunu, ancak lokorejyonel nüks oranlarının %10–30 gibi azımsanmayacak düzeyde olabileceğini göstermektedir (131, 132). Bu bağlamda, belirsiz sitolojili nodüllerde erken tanı ve uygun tedavi planlaması, nüks riskini azaltmak açısından kritik önem taşır. Klinik açıdan, Bethesda III nodüllerde malignite görülmesi nadir değildir ve en sık PTK gelişmektedir; bu nedenle cerrahi planlama yapılırken bu risk göz önünde bulundurulmalı, özellikle şüpheli USG bulguları veya nükleer atipi varlığında cerrahi eşiği daha düşük tutulmalıdır.

10. Sonuç

Çalışmamız, Bethesda Kategori III (ÖBA/ÖBFL) sitolojisine sahip nodüllerde malignite riskini artıran başlıca faktörlerin genç yaş, ötiroid fonksiyon, eşlik eden tiroid dışı malignite varlığı, hipoeoik nodül yapısı, düzensiz kenar, solid içerik ve kısa nodül uzunluğu olduğunu göstermiştir. Primer malignitesi bulunan hastalarda da Bethesda III nodüllerin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği saptanmıştır. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi, Bethesda III nodüllerin yönetiminde risk sınıflamasını iyileştirebilir, tanısal doğruluğu artırarak gereksiz cerrahileri azaltabilir ve yüksek riskli olguların erken tanısını kolaylaştırabilir. Bulguların, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması ve risk skorumaya sistemlerine entegre edilmesi yararlı olacaktır.

Çalışmamızın güçlü yönü, Bethesda III nodüllere ilişkin literatürdeki en geniş hasta serilerinden birine dayanması ve USG, laboratuvar ve patoloji verilerinin bütüncül olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca, bilindiği kadarıyla sistemik inflamatuvar indeksleri (SII vb.) inceleyen az sayıdaki çalışmadan biri olup, primer ek malignitesi bulunan hastalarda Bethesda III nodülleri analiz eden ilk çalışmadır. Bu yönüyle çalışmamızın güncel literatüre katkı sağlayabileceği ve klinik karar süreçlerine yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında ise moleküler analiz verilerinin ve Bethesda III alt grup (nükleer/mimari) ayrımının olmaması, boy, kilo, BKİ ve bazı laboratuvar (antikor, D vitamini) verilerinin eksikliği, USG değerlendirmelerinin farklı radyologlar tarafından yapılması ve tek merkezli retrospektif tasarım yer almaktadır. Bu nedenlerle, sonuçların çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- 1-Kaya, C., Bozkurt, E., Türkyılmaz Mut, D., Mihmanli, M., & Uludağ, M. (2019). Which factors are associated with malignancy in thyroid nodules classified as bethesda category 3 (aus/flus) and how do they influence the patient's management? *Acta endocrinologica* (Bucharest,Romania:2005), 15(4), 491496. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.491>
- 2-Kocer, D., Karakukcu, C., Karaman, H., Gokay, F., & Bayram, F. (2015). May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 16(9), 3875–3879. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.9.3875>
- 3- Bostan, H., Sencar, M. E., Calapkulu, M., Hepsen, S., Akhanli, P., Duger, H., Ucan, B., Kizilgul, M., Ozturk Unsal, I., Ozbek, M., & Cakal, E. (2022). The predictive value of hematologic parameters in the risk of thyroid malignancy in cases with atypia/follicular lesion of undetermined significance. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(8), 4077–4084. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07248-9>
- 4- Słowińska-Klencka, D., Popowicz, B., Duda-Szymańska, J., & Klencki, M. (2025). Thyroid Nodules with Nuclear Atypia of Undetermined Significance (AUS-Nuclear) Hold a Two-Times-Higher Risk of Malignancy than AUS-Other Nodules Regardless of EU-TIRADS Class of the Nodule or Borderline Tumor Interpretation. *Cancers*, 17(8), 1365. <https://doi.org/10.3390/cancers17081365>

- 5- Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 27(11), 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
- 6- Han M, Fan F. Tiroid Sitopatolojisinin Raporlanması İçin Bethesda Sistemi- Güncellenmiş Bir İnceleme. *J Clin Transl Pathol*. 2023;3(2):84-98. Doi: [10.14218/JCTP.2023.00005](https://doi.org/10.14218/JCTP.2023.00005)
- 7- Sahin, S., Çavuşoğlu, T., Kubat, M., Üstün, H. (2020). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu önemi belirsiz atipi tanısı konulan hastaların değerlendirilmesi. *The Journal of Kırıkkale University Faculty of Medicine*, 22(3), 322-328. <https://doi.org/10.24938/kutfd.670331>
- 8- Kaliszewski, K., Diakowska, D., Rzeszutko, M., Nowak, Ł., Tokarczyk, U., & Rudnicki, J. (2021). Atypia and Follicular Lesions of Undetermined Significance in Subsequent Biopsy Result: What Clinicians Need to Know. *Journal of clinical medicine*, 10(14), 3082. <https://doi.org/10.3390/jcm10143082>
- 9- Altın, F., Paksoy, M. (2020). What Should Be Considered in Bethesda III Thyroid Nodules When Preferring Hemithyroidectomy or Total Thyroidectomy. *The Medical Bulletin of Haseki*, 58(3), 293-300. doi: 10.4274/haseki.galenos.2020.6185.
- 10- Erdem A. Tiroidin Metabolik Hormonları. Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviri editörleri). *Tıbbi fizyoloji, Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology içinde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. p. 907-913.
- 11- Tiroit bezi anatomisi, Anatomy of thyroid gland Mehmet Emirzeoğlu*a, Recep Sancakb-aOndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Samsun-bOndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s4.013.
- 12-Gökmen, F.G., 2003. Sistematik Anatomi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 602-605.
- 13-Sancak, B., Cumhuriyet, M., 1999. Fonksiyonel Anatomi. Baş-boyun ve iç organlar.1. baskı Ankara, 346-348.
- 14-Dere F. Anatomi Ders Kitabı 1994, Ankara: Güneş Kitabevi. 498-501

- 15- Junqueira, L.C., Carneiro, J., 2006. Temel histoloji. Çeviri ed. Yener Aytekin, Seyhun Çolakoğlu. Nobel Tıp Kitabevleri, 423-425.
- 16- Sheehan M. T. (2016). Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed- A Review for Primary Care. *Clinical medicine & research*, 14(2), 83–92. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1309>
- 17- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- 18-Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(4), 286–295. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
- 19- Koulouri, O., & Gurnell, M. (2013). How to interpret thyroid function tests. *Clinical medicine (London, England)*, 13(3), 282–286. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-3-282>
- 20- Türkiye endokrinoloji derneği ve metabolizma klavuzu tiroid hastalıkları tanı ve tedavisi 2025
- 21- Cohen, R., Campos, J. M., Salaün, C., Heshmati, H. M., Kraimps, J. L., Proye, C., Sarfati, E., Henry, J. F., Niccoli-Sire, P., & Modigliani, E. (2000). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(2), 919–922. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6556>
- 22-American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Steward, D. L., & Tuttle, R. M. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 19(11), 1167–1214. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>

- 23-Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., Vitti, P., & AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules (2010). 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. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 16 Suppl 1, 1–43. <https://doi.org/10.4158/10024.GL>
- 24-Taylor, P. N., Medici, M. M., Hubalewska-Dydejczyk, A., & Boelaert, K. (2024). Hypothyroidism. *Lancet* (London, England), 404(10460), 1347–1364. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3)
- 25-El Sabbagh, R., Azar, N. S., Eid, A. A., & Azar, S. T. (2020). Thyroid Dysfunctions Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *International journal of general medicine*, 13, 1003–1009. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S261433>
- 26-David G. Gardner, Dolores Shoback Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, LANGE, güneş kitabevi, çeviri editörü Prof.Dr Neslihan Başçıl Tütüncü sayfa 200.
- 27- Wilson, S. A., Stem, L. A., & Bruehlman, R. D. (2021). Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 103(10), 605–613.
- 28-David G. Gardner, Dolores Shoback Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, LANGE, güneş kitabevi, çeviri editörü Prof.Dr Neslihan Başçıl Tütüncü sayfa 201-202-203-204-205-206-207-208-209-211-212
- 29- David G. Gardner, Dolores Shoback Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, LANGE, güneş kitabevi, çeviri editörü Prof.Dr Neslihan Başçıl Tütüncü sayfa 221-222
- 30- Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., Cooper, D. S., Kim, B. W., Peeters, R. P., Rosenthal, M. S., Sawka, A. M., & American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(12), 1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>

- 31- al-Adsani, H., Hoffer, L. J., & Silva, J. E. (1997). Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(4), 1118–1125. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3873>
- 32-Rodondi, N., den Elzen, W. P., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., Asvold, B. O., Iervasi, G., Imaizumi, M., Collet, T. H., Bremner, A., Maisonneuve, P., Sgarbi, J. A., Khaw, K. T., Vanderpump, M. P., Newman, A. B., Cornuz, J., Franklyn, J. A., Westendorp, R. G., Vittinghoff, E., ... Thyroid Studies Collaboration (2010). Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*, 304(12), 1365–1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
- 33-Walsh, J. P., Ward, L. C., Burke, V., Bhagat, C. I., Shiels, L., Henley, D., Gillett, M. J., Gilbert, R., Tanner, M., & Stuckey, B. G. (2006). Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(7), 2624–2630. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0099>
- 34-Caputo, M., Brizzolara, R., Schiavo, M., Salmaso, C., Pesce, G., & Bagnasco, M. (2006). Occurrence of overt celiac disease in the elderly following total thyroidectomy. *Journal of endocrinological investigation*, 29(9), 831–833. <https://doi.org/10.1007/BF03347379>
- 35-Virili, C., Bassotti, G., Santaguida, M. G., Iuorio, R., Del Duca, S. C., Mercuri, V., Picarelli, A., Gargiulo, P., Gargano, L., & Centanni, M. (2012). Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(3), E419–E422. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1851>
- 36-Muñoz-Torres, M., Varsavsky, M., & Alonso, G. (2006). Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 16(11), 1171–1173. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1171>
- 37-Radaeli, R.deF., & Diehl, L. A. (2011). Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 55(1), 81–84. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302011000100012>

- 38-Csako, G., McGriff, N. J., Rotman-Pikielny, P., Sarlis, N. J., & Pucino, F. (2001). Exaggerated levothyroxine malabsorption due to calcium carbonate supplementation in gastrointestinal disorders. *The Annals of pharmacotherapy*, 35(12), 1578–1583. <https://doi.org/10.1345/aph.1A031>
- 39-Liwanpo, L., & Hershman, J. M. (2009). Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 23(6), 781–792. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.006>
- 40- Vaidya, B., & Pearce, S. H. (2008). Management of hypothyroidism in adults. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, a801. <https://doi.org/10.1136/bmj.a801>
- 41- Bauer, B. S., Azcoaga-Lorenzo, A., Agrawal, U., Fagbamigbe, A. F., & McCowan, C. (2022). The impact of the management strategies for patients with subclinical hypothyroidism on long-term clinical outcomes: An umbrella review. *PloS one*, 17(5), e0268070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268070>
- 42-Schübel, J., Feldkamp, J., Bergmann, A., Drossard, W., & Voigt, K. (2017). Latent Hypothyroidism in Adults. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(25), 430–438. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.430>
- 43-Hughes, K., & Eastman, C. (2021). Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Australian journal of general practice*, 50(1-2), 36–42. <https://doi.org/10.31128/AJGP-09-20-5653>
- 44-Yaşlıda Hipotiroidi ve Hipertiroidi Hypothyroidism and Hyperthyroidism in the Elderly Bağdagül YÜKSEL GÜLERa, Cem HAYMANAa, aSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, TÜRKİYE Yüksel Güler B, Haymana C. Yaşlıda hipotiroidi ve hipertiroidi. Safer U, editör. Yaşlılarda Sık Gözlenen Dâhili Problemlere Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.26- 33.
- 45-Chaker, L., Cooper, D. S., Walsh, J. P., & Peeters, R. P. (2024). Hyperthyroidism. *Lancet (London, England)*, 403(10428), 768–780. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02016-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0)
- 46-Bartalena, L., Masiello, E., Magri, F., Veronesi, G., Bianconi, E., Zerbini, F., Gaiti, M., Spreafico, E., Gallo, D., Premoli, P., Piantanida, E., Tanda, M. L., Ferrario, M., Vitti, P., &

Chiovato, L. (2016). The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *Journal of endocrinological investigation*, 39(12), 1445–1451. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0516-7>

47-David G. Gardner, Dolores Shoback Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, LANGE, güneş kitabevi,çeviri editörü Prof.Dr Neslihan Başçıl Tütüncü sayfa 215.

48-Calebiro, D., Grassi, E. S., Eszlinger, M., Ronchi, C. L., Godbole, A., Bathon, K., Guizzardi, F., de Filippis, T., Krohn, K., Jaeschke, H., Schwarzmayer, T., Bircan, R., Gozu, H. I., Sancak, S., Niedziela, M., Strom, T. M., Fassnacht, M., Persani, L., & Paschke, R. (2016). Recurrent EZH1 mutations are a second hit in autonomous thyroid adenomas. *The Journal of clinical investigation*, 126(9), 3383–3388. <https://doi.org/10.1172/JCI84894>

49- Alex Stagnaro-Green, Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 2, 1 February 2012, Pages 334–342, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2576>

50-Lee, S. Y., & Pearce, E. N. (2023). Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*, 330(15), 1472–1483. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>

51-Lee, S. Y., & Pearce, E. N. (2022). Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(3), 158–171. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>

52- TİROİD NODÜLLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM Current Management of Thyroid Nodules Müge Özsan¹, İhsan Üstün¹, Cumali Gökçe¹ ¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, HATAY, Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2016; 7(27): 54-62 Doi: 10.17944/mkutfd.42258

53-Vander, J. B., Gaston, E. A., & Dawber, T. R. (1968). The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of internal medicine*, 69(3), 537–540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-3-537>

- 54-Tunbridge, W. M., Evered, D. C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J. G., Young, E., Bird, T., & Smith, P. A. (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical endocrinology*, 7(6), 481–493. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>
- 55- Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (2012). Thyroid nodules. *The Medical clinics of North America*, 96(2), 329–349. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.002>
- 56- Popli, M. B., Rastogi, A., Bhalla, P., & Solanki, Y. (2012). Utility of gray-scale ultrasound to differentiate benign from malignant thyroid nodules. *The Indian journal of radiology & imaging*, 22(1), 63–68. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.95407>
- 57- Er S, Akın T, Baba S, Berkem H, Kendirci M, Topçu R, Özel LH, Yüksel BC. Tiroid Nodül Çapı Malignite İlişkisi: Gerçekten Nodül Çapı Arttıkça Malignite Olasılığı Artmakta mıdır? *Akd Med J*. 2017;3(3):191-6. DOI: 10.17954/amj.2017.93
- 58- Maia, F. F., Matos, P. S., Silva, B. P., Pallone, A. T., Pavin, E. J., Vassallo, J., & Zantut-Wittmann, D. E. (2011). Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head & neck oncology*, 3, 17. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-3-17>
- 59- Tiroid nodüllerine güncel yaklaşım: “2015 ATA” ve “2016 AACE/ACE/AME” kılavuzları derlemesi Current approach to thyroid nodules: Review of “ATA 2015” and “AACE/ACE/AME 2016” guidelines Abdullah Şişik 1, Fatih Başak 1, Emin Köse 2. DOI: 10.25000/acem.303852
- 60- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 74(11), 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- 61-Okmeydanı Tıp Dergisi 28(Ek sayı 1):20-25, 2012 doi: 10.5222/otd.suppl.2012.020. Tiroid Nodülleri ve Klinik Önemi Mine Adas*, Gökhan Adas**, Filiz Özülker***, Orhan Yalçın***S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, **Genel Cerrahi Kliniği, ***Nükleer Tıp Kliniği

62-Evaluation of Patients with Thyroid Nodules zeliha hekimsoy 7. ulusal iç hastalıkları kongresi Doç. Dr. Zeliha Hekimsoy Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Manisa

63-Tan, G. H., & Gharib, H. (1997). Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of internal medicine*, 126(3), 226–231. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009>

64-Belfiore, A., Giuffrida, D., La Rosa, G. L., Ippolito, O., Russo, G., Fiumara, A., Vigneri, R., & Filetti, S. (1989). High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinologica*, 121(2), 197–202. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1210197>

65- Van Sande, J., Parma, J., Tonacchera, M., Swillens, S., Dumont, J., & Vassart, G. (1995). Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 80(9), 2577–2585. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.9.7673398>

66- Krohn, K., Führer, D., Bayer, Y., Eszlinger, M., Brauer, V., Neumann, S., & Paschke, R. (2005). Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocrine reviews*, 26(4), 504–524. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0005>

67-David G. Gardner, Dolores Shoback Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, LANGE, güneş kitabevi, çeviri editörü Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü sayfa 196-199.

68- Tiroid Bezi Patolojilerine Radyolojik Yaklaşım Zafer Ünsal Coşkun*, Mustafa Seçil**, Erdal Karagöz*, *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, **Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji ABD, İzmir Okmeydanı Tıp Dergisi 28(Ek sayı 1):56-70, 2012. doi: 10.5222/otd.suppl.2012.056

69- Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., Vitti, P., & AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules (2010). 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: executive summary of recommendations. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 16(3), 468–475. <https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>

- 70- Al Dawish, M., Alwin Robert, A., Al Shehri, K., Hawsawi, S., Mujammami, M., Al Basha, I. A., Alrasheed, M., Asiri, S., Alzouman, M., & Alkharashi, E. (2020). Risk Stratification of Thyroid Nodules with Bethesda III Category: The Experience of a Territorial Healthcare Hospital. *Cureus*, 12(5), e8202. <https://doi.org/10.7759/cureus.8202>
- 71- Hong, S. H., Lee, H., Cho, M. S., Lee, J. E., Sung, Y. A., & Hong, Y. S. (2018). Malignancy Risk and Related Factors of Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance in Thyroid Fine Needle Aspiration. *International journal of endocrinology*, 2018, 4521984. <https://doi.org/10.1155/2018/4521984>
- 72- Alqahtani, S. M., Altalhi, B. A., Alalawi, Y. S., AlFattani, A. A., & Al-Sobhi, S. S. (2023). Weighty Matters: The Obesity-Thyroid Nodule Connection Unveiling the Impact of Obesity on Thyroid Cancer Risk. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 59(9), 1658. <https://doi.org/10.3390/medicina59091658>
- 73- Suh, Y. J., & Choi, Y. J. (2020). Strategy to reduce unnecessary surgeries in thyroid nodules with cytology of Bethesda category III (AUS/FLUS): a retrospective analysis of 667 patients diagnosed by surgery. *Endocrine*, 69(3), 578–586. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02300-w>
- 74-Ucak, R., Turkyilmaz, D., Aygün, N. et al. Repeat Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) in Thyroid Does Not Help in Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS). *Indian J Surg* 86 (Suppl 1), 107–114 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03515-z>
- 75-Alshahrani, A. S., Alamri, A. S., Balkhoyor, A. H., Mahzari, M. M., Alshieban, S. S., & Majed, P. M. (2021). The Prediction of Malignancy Risk in Thyroid Nodules Classified as Bethesda System Category III (AUS/FLUS) and the Role of Ultrasound Finding for Prediction of Malignancy Risk. *Cureus*, 13(9), e17924. <https://doi.org/10.7759/cureus.17924>
- 76-Şahin, S., Pehlevan Özel, H., & Yüksek, Y. N. (2025). Predictive Factors for Malignancy in Atypiai of Undetermined Significance (AUS) Thyroid Nodules: A Comprehensive Retrospective Analysis. *Current oncology* (Toronto, Ont.), 32(4), 188. <https://doi.org/10.3390/currncol32040188>

- 77-Terzi, N. K., & Terzi, T. (2024). Thyroid fine-needle aspiration cytology: malignancy rate in the category of indeterminate significant atypia/indeterminate significant follicular lesion. *Annals of Saudi medicine*, 44(1), 31–38. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2024.31>
- 78-Li, F., Pan, D., Wu, Y., Peng, J., Li, Q., Gui, X., Ma, W., Yang, H., He, Y., & Chen, J. (2019). Ultrasound characteristics of thyroid nodules facilitate interpretation of the malignant risk of Bethesda system III/IV thyroid nodules and inform therapeutic schedule. *Diagnostic cytopathology*, 47(9), 881–889. <https://doi.org/10.1002/dc.24248>
- 79-Köseoğlu, D., Özdemir Başer, Ö., & Çetin, Z. (2021). Malignancy outcomes and the impact of repeat fine needle aspiration of thyroid nodules with Bethesda category III cytology: A multicenter experience. *Diagnostic cytopathology*, 49(10), 1110–1115. <https://doi.org/10.1002/dc.24823>
- 80-Doğan, M. (2020). Are NLR Rate and MPV Values Useful in Predicting Malignancy in Follicular Neoplasia, Atypia of Undetermined Significance and Suspicious Cytology?. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 73(1), 47-52. <https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2020.29291>
- 81-Kaliszewski, K., Diakowska, D., Rzeszutko, M., Nowak, Ł., Wojtczak, B., Sutkowski, K., Ludwig, M., Ludwig, B., Mikuła, A., Greniuk, M., Tokarczyk, U., & Rudnicki, J. (2022). Assessment of Preoperative TSH Serum Level and Thyroid Cancer Occurrence in Patients with AUS/FLUS Thyroid Nodule Diagnosis. *Biomedicines*, 10(8),1916. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081916>
- 82- Krzentowska, A., Gołkowski, F., Broniatowska, E., Konturek, A., & Barczyński, M. (2024). Risk Factors for Malignancy of Thyroid Nodules in Patients Undergoing Thyroid Resection. *Journal of clinical medicine*, 13(24), 7559. <https://doi.org/10.3390/jcm13247559>
- 83- Zhao, S., Jia, X., Fan, X., Zhao, L., Pang, P., Wang, Y., Luo, Y., Wang, F., Yang, G., Wang, X., Gu, W., Zang, L., Pei, Y., Du, J., Ba, J., Dou, J., Mu, Y., & Lyu, Z. (2019). Association of obesity with the clinicopathological features of thyroid cancer in a large, operative population: A retrospective case-control study. *Medicine*, 98(50), e18213. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018213>

- 84- American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules- 2016 Update Appendix, Gharib, Hossein et al. Endocrine Practice, Volume 22, 1- 60
- 85- Kim, S. J., Roh, J., Baek, J. H., Hong, S. J., Shong, Y. K., Kim, W. B., & Song, D. E. (2017). Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 28(1), 65–73. <https://doi.org/10.1111/cyt.12352>
- 86- Yasar Ozdenkaya, Pelin Basim, Naciye Cigdem Arslan* Value of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Thyroid Cancer in Intermediate Category Fine Needle Aspiration Pathology- <https://www.doi.org/10.26502/jsr.10020341>
- 87- Martin, S., Mustata, T., Enache, O., Ion, O., Chifulescu, A., Sirbu, A., Barbu, C., Miron, A., Giulea, C., Andrei, F., & Fica, S. (2021). Platelet Activation and Inflammation in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Diagnostics*, 11(11), 1959. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111959>
- 88- Franchini, F., Palatucci, G., Colao, A., Ungaro, P., Macchia, P. E., & Nettore, I. C. (2022). Obesity and Thyroid Cancer Risk: An Update. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1116. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031116>
- 89-Schmid, D., Ricci, C., Behrens, G., & Leitzmann, M. F. (2015). Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(12), 1042–1054. <https://doi.org/10.1111/obr.12321>
- 90- Kant, R., Davis, A., & Verma, V. (2020). Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *American family physician*, 102(5), 298–304
- 91- Zamora, E. A., Khare, S., & Cassaro, S. (2023). Thyroid Nodule. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

- 92- Cohen, A., Rovelli, A., Merlo, D. F., van Lint, M. T., Lanino, E., Bresters, D., Ceppi, M., Bocchini, V., Tichelli, A., & Socié, G. (2007). Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(17), 2449–2454. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.9276>
- 93- Bullock, C., McCann, M., Sharma, A., Young, J. R., Metcalfe, A. M., & Parent, E. E. (2023). FDG PET/CT and thyroid biopsy leads to neurosarcoidosis diagnosis. *Radiology case reports*, 18(11), 3932–3935. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.08.005>
- 94-Manta, R., Muteganya, R., Beun, A. J., Fallas, J., & Poppe, K. G. (2023). An Exceptional Cause of Increased 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake on PET/CT in a Thyroid Nodule. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 13(2), 296. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020296>
- 95-Ko, W. S., & Kim, S. J. (2023). Prediction of Malignant Thyroid Nodules Using 18 F-FDG PET/CT-Based Radiomics Features in Thyroid Incidentalomas. *Clinical nuclear medicine*, 48(6), 497–504. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004637>
- 96-Kostek, M., Kostek, H., Unlu, M. T., Caliskan, O., Cakir, Y., Sengul, Z., Ekmekcioglu, O., Kafi, M., Ozel, A., Aygun, N., & Uludag, M. (2025). Deciding on Fine Needle Aspiration Biopsy in Thyroid Incidentalomas in FDG-PET/CT: Should Ultrasonographic Evaluation or FDG Uptake Be in the Foreground? *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 59(1), 20–27. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2025.49140>
- 97- de Koster, E. J., de Geus-Oei, L. F., Brouwers, A. H., van Dam, E. W. C. M., Dijkhorst-Oei, L. T., van Engen-van Grunsven, A. C. H., van den Hout, W. B., Klooker, T. K., Netea-Maier, R. T., Snel, M., Oyen, W. J. G., Vriens, D., & EffECTS trial study group (2022). [18F] FDG-PET/CT to prevent futile surgery in indeterminate thyroid nodules: a blinded, randomised controlled multicentre trial. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(6), 1970–1984. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05627-2>
- 98-Giovanella, L., Milan, L., Piccardo, A., Bottoni, G., Cuzzocrea, M., Paone, G., & Ceriani, L. (2022). Radiomics analysis improves 18FDG PET/CT-based risk stratification of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Endocrine*, 75(1), 202–210. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02856-1>

- 99- de Leijer, J. F., Metman, M. J. H., van der Hoorn, A., Brouwers, A. H., Kruijff, S., van Hemel, B. M., Links, T. P., & Westerlaan, H. E. (2021). Focal Thyroid Incidentalomas on 18F-FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis on Prevalence, Risk of Malignancy and Inconclusive Fine Needle Aspiration. *Frontiers in endocrinology*, 12, 723394. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.723394>
- 100-Piccardo, A., Puntoni, M., Dezzana, M., Bottoni, G., Foppiani, L., Marugo, A., Catrambone, U., Ugolini, M., Sola, S., Gatto, M., Treglia, G., Giovanella, L., & Trimboli, P. (2020). Indeterminate thyroid nodules. The role of 18F-FDG PET/CT in the "era" of ultrasonography risk stratification systems and new thyroid cytology classifications. *Endocrine*, 69(3), 553–561. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02239-y>
- 101-Owens, C., Fitzhugh, A., Harrington, K., Paleri, V., Sharma, B., Shur, J., & Ap Dafydd, D. (2023). Incidentally detected 18 F-FDG PET-CT-avid thyroid nodules in patients with advanced malignancy: long-term oncological outcomes from a single-centre retrospective cohort. *Nuclear medicine communications*, 44(9), 810–815. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001720>
- 102-Wadsley, J., Balasubramanian, S. P., Madani, G., Munday, J., Roques, T., Rowe, C. W., Touska, P., & Boelaert, K. (2024). Consensus statement on the management of incidentally discovered FDG avid thyroid nodules in patients being investigated for other cancers. *Clinical endocrinology*, 101(5), 557–561. <https://doi.org/10.1111/cen.14905>
- 103- Lugat, A., Hulo, P., Ansquer, C., Touchefeu, Y., Mirallié, E., Bennouna, J., & Drui, D. (2021). Carcinoembryonic Antigen Increase in a Patient with Colon Cancer Who Have Achieved Complete Remission and Negative 18F-FDG PET/CT: Don't Forget the Thyroid!. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 28(4), 2987–2992. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040261>
- 104-Nazari, A., Sager, S., Schenke, S., Uslu Beşli, L., Samancı, C., Öztürk, T., & Sayman, H. B. (2025). The contribution of PET/MRI in benign/malignant nodule separation in thyroid incidentalomas detected in FDG PET/CT imaging. *Revista clinica espanola*, 225(7), 502333. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2025.502333>
- 105-Gan, T. R., Nga, M. E., Lum, J. H., Wong, W. M., Tan, W. B., Parameswaran, R., & Ngiam, K. Y. (2017). Thyroid cytology-nuclear versus architectural atypia within the "Atypia of

undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance" Bethesda category have significantly different rates of malignancy. *Cancer cytopathology*, 125(4), 245–256. <https://doi.org/10.1002/cncy.21823>

106-Kaliszewski, K., Diakowska, D., Rzeszutko, M., Nowak, Ł., Tokarczyk, U., & Rudnicki, J. (2021). Atypia and Follicular Lesions of Undetermined Significance in Subsequent Biopsy Result: What Clinicians Need to Know. *Journal of clinical medicine*, 10(14), 3082. <https://doi.org/10.3390/jcm10143082>

107-Baykan M, Karagöz Eren S, Patmano M, Ertan T. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde Bethesda 3 Kategorisindeki Hastaların Klinikopatolojik ve Cerrahi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi. *JAMER*. 2024;9(2):66-70. <https://doi.org/10.55694/jamer.1438765>

108- Şafak Akın, Nafiye Helvacı, Neşe Çınar, Sevgen Önder, Miyase Bayraktar. Atypia of Undetermined Significance in Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology: Pathological Evaluation and Risk Factors for Malignancy. 2017; 28(2): 82-86. <https://dx.doi.org/10.14744/scie.2017.54926>

109-Ding, J., Jiang, L., Fang, J., Jiang, Y., Zhu, Y., Hua, T., Yuan, Y., & Wu, W. (2019). Predictors for malignancy risk in subcentimeter thyroid nodules categorized as atypia/follicular lesion of undetermined significance by fine needle aspiration. *Scientific reports*, 9(1), 14973. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50597-z>

110-Topaloglu, O., Baser, H., Cuhaci, F. N., Sungu, N., Yalcin, A., Ersoy, R., & Cakir, B. (2016). Malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, but not with Hashimoto's thyroiditis in histopathology in patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III (AUS/FLUS) in cytology. *Endocrine*, 54(1), 156–168. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0982-x>

111-Jasim, S., Baranski, T. J., Teefey, S. A., & Middleton, W. D. (2020). Investigating the Effect of Thyroid Nodule Location on the Risk of Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 30(3), 401–407. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0478>

- 112-Şahin, S., Pehlevan Özel, H., Yuksek, Y., Tütüncü, T. (2023). The Predictive Factors of Malignancy in Follicular Lesion of Undetermined Significance. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 10(1), 15-18. <https://doi.org/10.47572/muskutd.1039741>
- 113- Lau, L. W., Ghaznavi, S., Frolkis, A. D., Stephenson, A., Robertson, H. L., Rabi, D. M., & Paschke, R. (2021). Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. *Thyroid research*, 14(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00094-1>
- 114- Süleyman M, Bezirci R. The role of inflammatory parameters in the management of cases with atypia of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. Eylül 2023;56(2):131-135. doi:10.20492/aeahtd.1342736
- 115- Ecin, S. M., & Gezer, D. (2023). Evaluation of the clinical and prognostic importance of infection parameters in thyroid cancers: A cross-sectional study. *Medicine*, 102(49), e36532. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036532>
- 116-Sorrenti, S., Scerrino, G., Lori, E., Vassallo, F., Saverino, S., Amato, C., Melfa, G., Richiusa, P., Mazzola, S., Lopes, A., Orlando, G., & Graceffa, G. (2025). Inflammation and Thyroid Cancer: Deciphering the Role of Blood Immune Indexes. *Cancers*, 17(8), 1363. <https://doi.org/10.3390/cancers17081363>
- 117- Yildiz, E. O., İçsen, K., Kaya, F., Güney, O. A., & Ulukent, S. C. (2024). Evaluation of the correlation of neutrophil/lymphocyte ratio with prognostic classification systems in papillary thyroid carcinoma patients. *Medicine*, 103(5), e37210. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037210>
- 118-Chen, W., Wei, T., Li, Z., Gong, R., Lei, J., Zhu, J., & Huang, T. (2020). Association of the Preoperative Inflammation-Based Scores with TNM Stage and Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective, Multicenter Analysis. *Cancer management and research*, 12, 1809–1818. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S239296>
- 119-Ben Ammar, C., Tbini, M., Riahi, I., & Ben Salah, M. (2025). Correlation Between Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Clinicopathological Characteristics of

Papillary Thyroid Carcinomas: Toward a Preoperative Biomarker. *Ear, nose, & throat journal*, 1455613251314708. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/01455613251314708>

120-Gong, W., Yang, S., Yang, X., & Guo, F. (2016). Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 71(6), 311–314. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(06)04)

121- Kutluturk, F., Gul, S. S., Sahin, S., & Tasliyurt, T. (2019). Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Count, Neutrophil/ Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in the Euthyroid, Overt Hypothyroid and Subclinical Hyperthyroid Phases of Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 19(6), 859–865. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190206125545>

122- Mosca, L., Silva, L. F. F. D., Carneiro, P. C., Chacon, D. A., Araujo-Neto, V. J. F., Araujo-Filho, V. J. F., & Cernea, C. R. (2018). Malignancy rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73, e370. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e370>

123- Erdogan-Durmus, S., Balta, H., Demirtas, R., & Kurt, A. (2021). Malignancy Rates of Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS) Cases: A Tertiary Center Study. *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*, 17(1), 77–82. <https://doi.org/10.4183/aeb.2021.77>

124- Johnson, D. N., Cavallo, A. B., Uraizee, I., Tanager, K., Lastra, R. R., Antic, T., & Cipriani, N. A. (2019). A Proposal for Separation of Nuclear Atypia and Architectural Atypia in Bethesda Category III (AUS/FLUS) Based on Differing Rates of Thyroid Malignancy. *American journal of clinical pathology*, 151(1), 86–94. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy109>

125- Park, H. J., Moon, J. H., Yom, C. K., Kim, K. H., Choi, J. Y., Choi, S. I., Ahn, S. H., Jeong, W. J., Lee, W. W., & Park, S. Y. (2014). Thyroid "atypia of undetermined significance" with nuclear atypia has high rates of malignancy and BRAF mutation. *Cancer cytopathology*, 122(7), 512–520. <https://doi.org/10.1002/cncy.21411>

126- Hathi, K., Rahmeh, T., Munro, V., Northrup, V., Sherazi, A., & Chin, C. J. (2021). Rate of malignancy for thyroid nodules with AUS/FLUS cytopathology in a tertiary care center- a

retrospective cohort study. *Journal of otolaryngology- head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 50(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s40463-021-00530-0>

127- Kaymaz, E., Gun, B. D., Tasdoven, I., & Kokturk, F. (2020). Is Subdivision of Atypia of Undetermined Significance AUS/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cases According to Detailed Nuclear Features Vital for Assessing the Risk of Malignancy? *Journal of cytology*, 37(4), 204–209. https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_5_20

128- Bayona, A., Benavent, P., Muriel, A., Abuchaibe, C., Sharpe, S. C., Tarasova, V., McIver, B., & Valderrabano, P. (2021). Outcomes of repeat fineneedle aspiration biopsy for AUS/FLUS thyroid nodules. *European journal of endocrinology*, 185(4), 497–506. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0330>

129- Pasha, H. A., Dhanani, R., Mughal, A., Ahmed, K. S., & Suhail, A. (2020). Malignancy Rate in Thyroid Nodules with Atypia or Follicular Lesion of Undetermined Significance. *International archives of otorhinolaryngology*, 24(2), e221–e226. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698784>

130- Marin, F., Murillo, R., Diego, C., Jodar, E., & Acevedo, A. (2021). The impact of repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: A single center experience. *Diagnostic cytopathology*, 49(3), 412–417. <https://doi.org/10.1002/dc.24676>

131- Russo, E., Guizzardi, M., Canali, L., Gaino, F., Costantino, A., Mazziotti, G., Lania, A., Uccella, S., Di Tommaso, L., Ferreli, F., Malvezzi, L., Spriano, G., & Mercante, G. (2023). Preoperative systemic inflammatory markers as prognostic factors in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 24(6), 1205–1216. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09845-x>

132-Dupré, A., & Malik, H. Z. (2018). Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 44(5), 566–570. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.209>