



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ UYGULANAN
HASTALARDA NON DİAGNOSTİK TANININ TİROİD
KANSERİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. ALİ İHSAN SAĞLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2023



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASİRASYON BİYOPSİSİ UYGULANAN
HASTALARDA NON DİAGNOSTİK TANININ TİROİD
KANSERİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. ALİ İHSAN SAĞLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. M. FATİH DAŞIRAN

TOKAT

2023

TEŞEKKÜR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitime katkıda bulunan, cerrahi sanatı ve disiplinini öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde büyük emekleri olan saygıdeğer tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Cerrahinin temel prensiplerini, hayata cerrah olarak bakmayı ve bu yolda emekleyip yürümeyi öğrendiğim sevgili hocam Prof. Dr. İsmail OKAN ve cerrah olmanın sırlarını gözlemlediğim, her derdimizi dinleyip çözüm üreten Cerrahi Klinik Anabilim Dalı Başkanımız ve Dekanımız Prof. Dr. Namık ÖZKAN hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. M.Fatih DAŞIRAN ve tezimin her aşamasında katkılarını sunan Doç. Dr. Murat YILDIRIM hocama, eğitim sürem boyunca mesaimi paylaştığım tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, servis, endoskopi ünitesi, ameliyathane, poliklinik hemşire ve personellerine, asistanlık eğitim süresince, bana her zaman destek olan aileme, zorlu cerrahi günlerinde bana yol arkadaşlığı yapan ve nazımı çeken sevgili eşim; SEVGİ YILMAZ SAĞLAM'a ve tüm yorgunluklarıma iyi gelen can kızlarım ASYA VE İNCİ'ne

İçtenlikle teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

DR. ALİ İHSAN SAĞLAM

TOKAT 2023

ÖZET

Giriş: Tiroid nodülleri günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Tiroid nodüllerine tanı amaçlı yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), Bethesda sınıflamasıyla değerlendirilmektedir. Tiroid kanserini dışlamak için tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi, klinik ve ultrason özelliklerine bağlı olarak İİAB'sini içerir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzunda, Bethesda Sistemine göre sınıflandırılan geniş hasta serilerinde, tanısal olmayan (non diagnostik) örnekler tüm İİAB örneklerinin %2-16'sını oluşturmaktadır. Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi 2017' ye göre non diagnostik (ND) sitoloji malignite riski %5-10 olarak belirtilmiştir.

Amaç: Çalışmamızın amacı; tiroid nodülü nedeniyle İİAB uygulanan hastalardaki ND tanı oranlarını tespit etmek, İİAB sonucu ND gelen hastalarda tiroid kanseri tanısına etki eden faktörleri araştırmak, ND sitolojik sonuçlara sahip hastalardaki malignite oranlarını belirlemek ve literatürle karşılaştırmaktır.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmaya ocak 2011 ve ocak 2020 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastaneside Tiroid ultrason (USG) kılavuzluğunda tiroid İİAB uygulanan ve sonucu ND olan hastalar dahil edildi. İİAB'leri ND olan hastalar retrospektif olarak hastanemiz otomasyon sisteminde taranarak incelendi. Çalışmamızda, başlangıçta ND İİAB'si olan tiroid nodüllerinde malignite oranımız %2,7 (23/846) idi. Çalışmamıza dahil edilen sitoloji tanısı ND olan 846 hastadan 114 (%13,4)'ü ameliyat edildi. Ameliyat edilen 114 hastanın 23 (% 20.1) tanesinin patoloji sonucu maligndi. Çalışmamızda T4, yaş, hipotiroid tiroid fonksiyonu ve mikrokalsifikasyon malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla $P=0,003$; $P<0,001$; $P=0,031$; $P<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucu olarak, ND İİAB sitoloji sonucuna sahip hastalarda mikrokalsifikasyon varlığı, düşük yaş, düşük T4 değeri ve hipotiroidi malignite riskini arttırmaktadır. Klinisyenler, bu bulguları tekrarlayan İİAB sonucu ND gelen hastalarda, hasta yönetim protokolleri için ve ameliyat kararını belirlerken tamamlayıcı bir belirteç olarak düşünelebilirler.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, non diagnostik, İnce iğne aspirasyon biopsisi, Tiroid kanseri

ABSTRACT

Thyroid nodules are an important health problem today. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for diagnosis of thyroid nodules is evaluated with the Bethesda classification. Evaluation of thyroid nodules to exclude thyroid cancer includes FNAB, depending on clinical and ultrasound features. In the large series of patients classified according to the Bethesda System in the guideline of the American Thyroid Association (ATA), non-diagnostic (non-diagnostic) samples constitute 2-16% of all FNAB samples.

The aim of our study; To determine the diagnosis rates of ND in patients who underwent FNAB for thyroid nodules, to investigate the factors affecting the diagnosis of thyroid cancer in patients with ND as a result of FNAB, to determine the malignancy rates in patients with ND cytological results and to compare them with the literature.

Patients who underwent thyroid ultrasound (USG)-guided thyroid FNAB between January 2011 and January 2020 in Tokat Gaziosmanpaşa University Research and Application Hospital and whose result was ND were included in this study. Patients with FNABs with ND were retrospectively scanned in the automation system of our hospital. In our study, our malignancy rate was 2.7% (23/846) in thyroid nodules with ND FNAB at baseline. Of the 846 patients with cytology diagnosis of ND included in our study, 114 (13.4%) were operated. The pathology result of 23 (20.1%) of 114 patients who underwent surgery was malignant. In our study, T4, Age, Hypothyroid Thyroid Function and Microcalcification were found to be statistically significant on malignancy ($P=0.003$; $P<0.001$; $P=0.031$; $P<0.001$, respectively).

As a result of our study, the presence of microcalcification, low age, low T4 value and hypothyroidism increase the risk of malignancy in patients with ND FNAB cytology results. Clinicians can consider these findings as a complementary marker for patients with ND on FNAB who repeat these findings, for patient management protocols, and when determining the operation decision.

Keywords: Thyroid nodule, non-diagnostic, Fine needle aspiration biopsy, Thyroid cancer

KISALTMALAR DİZİNİ

ATA:	The American Thyroid Association/ Amerikan Tiroid Derneği
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
USG:	Ultrasonografi
ÖBA/ ÖBFL:	Önemi Bilinmeyen Atipi/Önemi Bilinmeyen Foliküler Lezyon
MR:	Manyetik Rezonans
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TG:	Tiroglobulin
MTK:	Medüller tiroid kanseri
DTK:	Differansiye Tiroid Kanseri
RAİ:	Radyoaktif İyot
FNŞ:	Foliküler Neoplazi Şüphesi
LAP:	Lenfadenopati
MŞ:	Malignite Şüphesi
MTK:	Medüller Tiroid Kanseri
OR:	Odd Oranı (Odd's Ratio)
PTK:	Papiller Tiroid Kanseri
RLS:	Rekürren Laringeal Sinir
T3:	Triiyodotironin
T4:	Levotiroksin
TO:	Tanısal Olmayan
MNG:	Multinodüler guatr

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İİAB'nin tanısal sonucu olmayan (non-diagnostik) hasta özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	42
Tablo 2. İİAB'nin tanısal sonucu olmayan (non-diagnostik) hastaların biyopsi sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistiklerin devamı.....	43
Tablo 3. Biyopsiler arası süreye göre 2. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılması...44	
Tablo 4. Biyopsiler arası süreye göre 3. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılması...45	
Tablo 5. 2. ve 3. Biyopsilerde malign belirleme oranlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 6. Malignite için etkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçlarına ilişkin istatistiksel bulgular.....	47
Tablo 7. Çoklu Lojistik regresyon sınıflandırma başarısına ilişkin oranlar.....	48

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1- Netter Anatomi Atlası Tiroid Önden Görünüm.....	7
ŞEKİL 2 - Normal bir sağ tiroid lobu ve isthmusu gösteren enine düzlemde boyun sonogramı.....	16
ŞEKİL 3 - Tiroid bezinin sol lobunun enine düzlemde yuvarlak bir guatr lobunu gösteren sonogramı.....	17
ŞEKİL 4- İİAB sırasında hasta pozisyonu.....	23
ŞEKİL 5- Sol tiroid lobunda bir izoekoik nodül görünümü. Tiroid nodülü içinde sonlanan ince bir lineer ekojenik iğne görünümü.....	25
ŞEKİL 6- Non diagnostik sitoloji mikroskopik görünümü.....	27
ŞEKİL 7- İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonuçlarına ilişkin akış diyagramı.....	40
ŞEKİL 8- İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi genel dağılımını gösteren daire grafiği.....	41
ŞEKİL 9- Biyopsi tanısı normal ve malign olan hastaların yaşlarının dağılımları.....	48
ŞEKİL 10- Biyopsi tanısı normal ve malign olan hastaların T4 değerlerinin dağılımları.....	49
ŞEKİL 11- Malignite tahmininde Yaş için ROC eğrisi.....	50
Şekil 12- Malignite tahmininde T4 için ROC eğrisi.....	51

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TARİHÇE.....	3
2.2.TİROİD EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.3 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	4
2.3.1 TİROİD BEZİNİN ARTERİYEL BESLENMESİ.....	5
2.3.2 TİROİD BEZİNİN VENLERİ.....	7
2.3.3 TİROİDİN LENFATİKLERİ.....	8
2.3.4 TİROİD BEZİNİN SİNİR SİSTEMİ.....	8
2.4 TİROİD HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ.....	10
2.5 TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM.....	11
2.5.1.ÖYKÜ VE KLİNİK BULGULAR.....	14
2.5.2.ULTRASONOGRAFİ.....	15
2.5.3.İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ.....	22
2.6 TİROİD KANSERİ.....	30
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	37
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKÇA.....	59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Nodüllerin % 5-10'unda görülen maligniteden dolayı takibi ve tedavisinin düzenlenmesi önemlidir. Ultrasonografik inceleme asemptomatik hastaların %35-68'inde tiroid nodüllerini tanımlayabilir (1, 2). Ayrıca bilinen tiroid hastalığı olmayan hastaların otopsi çalışmalarında tiroid nodüllerinin prevalansı %30 ile %50 arasında değişmektedir (3). Klinikte oldukça sık rastladığımız tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign niteliklidir. Çok az kısmı maligndir ve cerrahi gerektirir. Bütün nodüllerin cerrahi olarak çıkartılması hasta ve hekim açısından uygulanması zor bir durumdur. Bu nedenle nodüllerin tedavisi ve takibi, üzerinde önemle durulan bir konudur.

Tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğunun iyi huylu olması nedeniyle cerrahi işlem gerekliliği iyi belirlenmeli ve hasta yönetimi uygun şekilde yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), nodülün histolojik yapısını aydınlatarak hastayı gereksiz cerrahi girişim ve komplikasyonlardan kurtarmaktadır. Tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmek için en doğru ve uygun maliyetli yöntem İİAB'sidir. Düşük komplikasyon oranı ve maliyeti, kısa zamanda doğru sonuç veren bir yöntem olması, İİAB'sini tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercih yapmıştır. Ancak İİAB'lerinin yaklaşık %1-24'ü tanısal olmayan(non-diagnostik) sonuçlar verir. Bunun nedenleri arasında hatalı aspirasyon tekniği, hatalı preparat hazırlama, deneyimsiz sitopatolog tarafından hatalı raporlama, sitomorfolojik olarak örtüşen özellikler sayılabilir (4). Mevcut kılavuzlara göre, İİAB sonucu non diagnostik(ND) olan solid bir nodül, malignite için klinik risk faktörlerine bağlı olarak 3-12 ay içinde tekrarlanan bir İİAB gerektirir (5). Bununla birlikte, tekrarlanan biyopside de ND İİAB sonucu elde etme riski yüksektir ve sonraki biyopsilerin ND sonuçları bir klinik problem oluşturur (6).

Tiroid kanserini dışlamak için tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi, klinik ve USG özelliklerine bağlı olarak İİAB'sini içerir. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) tiroid nodülleri ve diferansiye tiroid kanserli hastaların tedavisine yönelik kılavuzları, ND tiroid İİAB sonuçlarının ardından tekrar İİAB yapılmasını önermektedir (7). ATA kılavuzuna göre tiroid nodülü saptanan hastalarda öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayenesi yapılmalı, Tiroid Stimulan Hormon(TSH) değeri

belirlenmeli, ultrasonografi (USG) görülmeli ve bunların sonucuyla gerektiğinde nodüle yönelik İİAB uygulanmalıdır (7). Tespit edilen nodül ilk etapta USG ile değerlendirilir. Her ne kadar USG’de malignite ile ilişkili olabilecek bulgular tanımlansa da öngörü değeri değişken olduğundan dolayı kanser teşhisinde veya cerrahiye yönlendirme aşamasında sadece USG ile hareket edilmemelidir.

İİAB gereksiz tiroidektomilerin sayısını azaltsa da, tiroid İİAB bulgularının analizini geliştirmek için standart bir sınıflama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. 2007’de Maryland, Bethesda’daki Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından oluşturulan ve daha sonra Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi olarak adlandırılan 6 kategorili sınıflandırma sisteminin kurulmasını sağlamıştır (8). İİAB’ye göre nodül sitopatolojisi; 1- Non-diagnostik (ND), 2- Benign, 3- Önemi belirsiz atipi / Önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ ÖBFL), 4- Foliküler neoplazi/ foliküler neoplazi şüphesi, 5- Malignite şüphesi, 6- Malign şeklinde sınıflandırılmıştır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı; tiroid nodülü nedeniyle İİAB uygulanan hastalardaki ND tanı oranlarını tespit etmek, İİAB sonucu ND gelen hastalarda tiroid kanseri tanısına etki eden klinik, USG ve sitolojik faktörleri araştırmak, ND sitolojik sonuçlara sahip hastalardaki malignite oranlarını belirlemek ve literatürle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Tiroid bezinin büyümesini ifade eden guatr, latince “guttur” yani, boğaz kelimesinden gelmektedir. Guatr ilk kez M.Ö.3000 yıllarında Mısır hiyerogliflerinde ve tapınak resimlerinde tanımlanmıştır. Fakat gerçek anlamda ilk kez Rönesans döneminde İtalyan tıbbi metinlerinde geçmiştir. 1170 yılında Roger Frugardi, ilk tiroid cerrahisi girişimini, tiroid bezine seton yerleştirerek vücuttan ayrılmasını sağlayan teknikle gerçekleştirmiştir. Tiroid terimi (Yunanca thyreoeides, kalkan şekilli) ilk kez 1656’da Thomas Wharton tarafından ‘Adeographia’adlı eserde kullanılmıştır. 19.yüzyıl ortalarına gelene kadar tiroid cerrahisi %40’lara varan yüksek mortalite oranı ile çok riskli ve komplikasyon oranı çok yüksek bir ameliyat olarak kabul görmüştür. Ancak 19.yüzyılın ikinci yarısından itibaren Billroth, Kocher ve Halsted çalışmalarını tiroidin vasküler anatomisi üzerinde yoğunlaştırmış ve cerrahi tekniği geliştirmişlerdir. Kocher 1909 yılında, tiroid cerrahisi üzerine çalışmaları için nobel ödülü almıştır.

Bu dönemden sonra hızla artan anatomi bilgisi ve gelişen cerrahi aletler sayesinde tiroidektomi mortalitesi çok azalmış ve çok daha kolay yapılabilir hale gelmiştir (9). Günümüzde tiroid cerrahisi genel cerrahideki modern tekniğin, yöntem ve deneyimin, anestezinin, asepsi ve antisepsinin gelişmesine paralel olarak ilerlemiş ve tiroidektomilerdeki mortalite ve morbidite oranları azalmıştır (10). 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (10).

Tiroid dokusundan İİAB ise ilk olarak 20.yy. ortalarında tanımlanmış ancak klinik kullanıma 1970’li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir (11). Thomas Dunhill 1911’de 230 vakalık serisinde %1.3 oranında mortalite olduğunu belirtmiştir. Bu serisinde Dunhill bilateral tiroid hastalıklarında bir tarafa total lobektomi, diğer tarafa ise lobun 2/3’ünün rezeksiyonu tekniğini tanımlamış olup bu teknik Dunhill Prosedürü olarak adlandırılmıştır (12).

Yirminci yüzyılın başlarından itibaren bilateral benign tiroid hastalıklarında subtotal tiroidektomi dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiştir ve

1980'li yıllara kadar uygulanmıştır. Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomiler gündeme gelmiştir (13). En çok tanınan tiroid cerrahları, 19. yüzyılın sonlarında artan bir başarıyla binlerce ameliyat yapan Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve Theodor Billroth'tur (1824-1894).

2.2 TİROİD EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid, vücudun gelişen ilk endokrin bezidir ve gelişimi gebeliğin üçüncü haftasında başlar. Tiroid, endodermden oluşan faringeal keselerden kaynaklanır. Tiroid gelişimi, ilkel farinksten divertiküler bir büyüme olarak başlar. Divertikül daha sonra boyundaki nihai hedefine ulaşmak için aşağı iner. Geleneksel olarak tiroid, tiroid kıkırdığının aşağısında, yaklaşık olarak C5-T1 omurları seviyesinde bulunur. İnış sırasında tiroid, tiroglossal kanal aracılığıyla dile bağlanır (14). Erken inişte, tiroid içi boştur, ancak daha sonra tiroidin foliküler elemanlarını oluşturan migrasyon sırasında katılır. Tiroidin sağ ve sol loblara bölünmesi, gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşir. Ultimobranchial cisimler, gelişmekte olan tiroidin superior dorsolateral yönü ile birleşerek Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur (15). Gebeliğin yedinci haftasında, tiroid boyundaki nihai hedefine ulaşmıştır. Normalde, tiroglossal kanal, eski varlığını göstermek için sadece foramen çekum ile gebeliğin 10.haftasında dejenere olur. Bazı durumlarda, kanalın eksik obliterasyonu tiroglossal kanal kistleri, lingual tiroid veya piramidal lob gibi anormalliklere yol açabilir. Hücrel farklılaşma ve olgunlaşma, tiroid 12. gebelik haftasında fonksiyonel olarak olgunlaşana kadar devam eder. Yaklaşık 30-35. haftalarda hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı fonksiyonel olarak aktif hale gelir (16).

2.3 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi boynun ön tarafına lokalize, iyi kanlanan, 5. servikal vertebradan 1.torasik vertebraya kadar uzanım gösteren endokrin bir organdır. Tiroid bezi iki lobtan oluşur ve bu loblar üst pollerinden istmus vasıtasıyla bağlantı içindedir. Nadir olarak istmusun olmadığı anatomik yapıda tiroid bezi iki ayrı lob olarak karşımıza çıkmaktadır. Her bir lob 50-60 mm uzunluğunda olup, üst pol tiroid kartilaj laminasına, alt pol ise 5. trakea halkasının lateraline doğru uzanım göstermektedir.

Her bir lob trakea lateralinde yer alıp; süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve stemokleidomastoid kası, anteriorunda tiroid önü kaslar (sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid) bulunur (16).

Tiroid bezi erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığında endokrin bir organdır. Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir (17). Her iki tiroid lobunun süperior ve inferior komşuluğunda, posteriorda birer adet olmak üzere genellikle 4 adet paratiroid bezi bulunur.

Toplumda yaklaşık %80 oranında koni şeklinde piramidal lob bulunur ve genellikle isthmus ve hiyoid kemik arasında yer alır (17). Tiroid yüzeyden derine doğru; deri, süperfisyal fasya (platisma dahil), derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid kasları tarafından örtülür. Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak Berry ligamanı aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Rekürren laringeal sinirin (RLS) en çok bu bölgede yaralanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (18). Zuckerkandl tüberküleri tiroid loblarının arka lateral uzantısıdır ve RLS ile yakın komşulukları vardır (19). Bağ dokusundan oluşan bir kapsül tiroid bezini sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroid gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır (20).

2.3.1 TİROİD BEZİNİN ARTERİYEL BESLENMESİ

Tiroid bezinin oldukça zengin bir damar ağı mevcuttur. Hatta boyutları dikkate alındığında, vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir. Tiroid kan akım hızı, her gram için 5.5 ml/dk'dır (21). Tiroid bezinin kanlanması süperior tiroid arter çifti ve inferior tiroid arter çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadiren beşinci bir arter olan arteria tiroidea ima'da bulunur (20).

Süperior tiroid arter

Eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Karotis üçgeni içinde tiroid kıkırdağın hemen üstünde ve hiyoid kemiğin büyük boynuzunun hemen altında, eksternal karotis arterin ön yüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyreder. Süperior tiroid

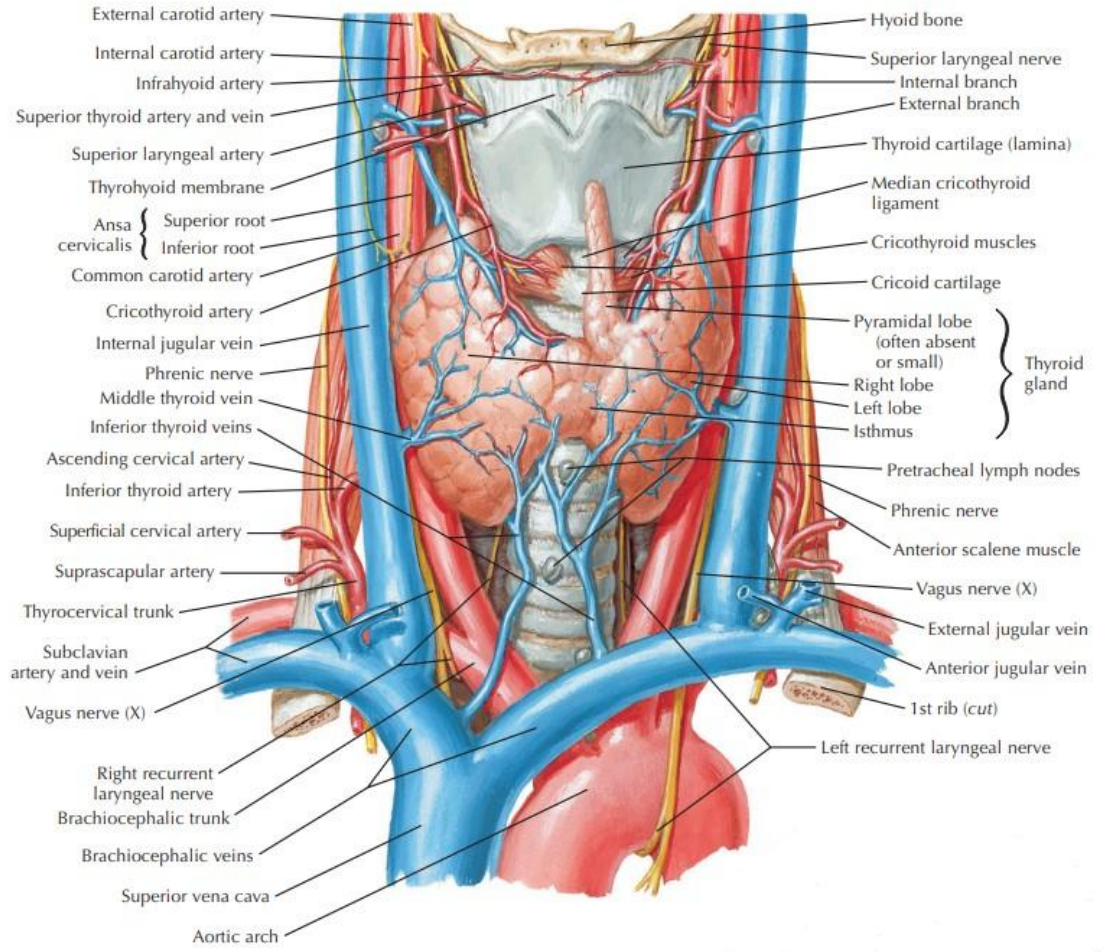
arter, lobun üst yarısını ve isthmusun üst kısmını besler. Üst polde süperior tiroid arter, anterior ve posterior dallarına ayrılır; ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal karşı tarafın arterleri ile anastomoz yaparken; posterior dal inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz yapar. Aynı zamanda posterior daldan süperior paratiroid bezi besleyen küçük bir dal çıkar (22). Süperior tiroid arterinin, tiroid bezinde sonlanan, hyoid kemiğin büyük kornusunun hemen altında, eksternal karotid arterin ventral yüzeyinden oldukça kalıcı bir kökene sahip olduğu kabul edilir. Başlıca dallarından biri süperior laringeal arterdir. Komşu kasları, üst larinksi ve boyun bölgesini besler, tiroid bezine ve üzerindeki deriye çok sayıda dal verir (23).

İnferior tiroid arter

İnferior tiroid arter, subclavian arterinin tiroservikal turunkusundan çıkar. Tiroidin orta ve alt 1/3' ünün birleştiği yerin arkasına doğru aşağıya inen ve çıkan dallara ayrılır. Buradan superior ve inferior paratiroid bezlerine dallar verir. İnferior tiroid arteri ve dalları, rekürren laringeal sinir ile yakın ilişkilidir. Sinir arterin önünde veya dallarının arasında bulunabilir (24). Arteria tiroidea inferior ve dallarının, tiroid bezi lateral lobunun postero-lateralinde, nonrekürren laringeal sinirin bulunduğu durumlar haricinde; RLS ile hemen her zaman çaprazlaşma yaptığı görülmektedir (25).

Tiroidea ima arter

Sıklıkla brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi arkus aorta ve sol common karotis arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyrederek isthmusu besler (17).



Şekil 1- Netter Anatomi Atlası Tiroid Önden Görünüm

2.3.2 TİROİD BEZİNİN VENLERİ

Tiroidin venöz drenajı birçok küçük yüzeyel venlerle olmaktadır ve bunlar üst, orta ve alt tiroid venleri olmak üzere 3 ana vene dökülürler. Üst tiroid venleri üst tiroid arterleriyle her iki tarafta birlikte seyrederek. Üst ve orta tiroid venleri iç juguler venlere drene olmaktadır. Tiroid alt venleri ise sıklıkla bir pleksus oluşturarak brakiosefalik venlere drene olurlar.

Superior tiroid veni

Superior tiroid artere eşlik eder, üst polden çıkarak internal juguler vene drene olur (22).

Orta tiroid veni

Eşlik eden arteri yoktur. Tiroidin lateral yüzeyinden çıkarak internal jugular vene drene olur. Bu ven hiç olmayabilir ya da nadiren çift olabilir (22).

İnferior tiroid veni

Tiroidin inferior polünü bir veya birkaç dal şeklinde ya da karşı tarafın venleriyle birleşerek pleksus halinde drene eder. Çoğunlukla innominat vene ya da brakiosefalik vene açılır. İnferior tiroid veni özellikle trakea önünde pleksus halinde ise trakeotomi sırasında kanayabilmektedir (22).

2.3.3 TİROİDİN LENFATİKLERİ

Tiroid bezi lenfatiklerden zengindir. Tiroid foliküllerini çevreleyen ve parafoliküler hücrelere komşu olan yaygın lenf ağı mevcuttur. Bu traktuslar kapsüler venlere yakın olup tiroidi drene eden venleri izlerler. Lenfatik kanallar tiroid kapsülünün hemen altında bulunur ve birçok kanal vasıtasıyla rejyonel lenf nodlarına dökülürler. Bu rejyonel lenf nodları istmus superioru pretrakeal pozisyondaki lenf nodları, paratrakeal lenf nodları, trakeaözefageal sulkus lenf nodları, anterior superior mediastinal lenf nodları, üst, orta ve alt yerleşimli juguler lenf nodları, retrofarengeal ve özefageal lenf nodlarıdır. Papiller tiroid kanseri sıklıkla komşu lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Meduller tiroid kanserinin özellikle santral kompartman lenf nodlarına (her iki intenal juguler ven arası boşlukta) metastaz eğilimi vardır. Bu nedenle meduller kanser nedeni ile yapılan total tiroidektomi sırasında santral kompartman lenf nodu diseksiyonu yapma endikasyonu vardır (26).

2.3.4 TİROİD BEZİNİN SİNİR SİSTEMİ

Tiroid bezinin innervasyonu, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler; süperior, inferior ve orta servikal gangliyonlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla birlikte tiroide ulaşırlar. Parasempatikler vagus kaynaklı olup kardiyak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (18).

REKÜRREN LARİNGEAL SİNİR (RLS)

RLS, vagus sinirinden (kraniyal sinir 10) ayrılır ve boyun boyunca dolaylı bir seyir izler. Krikotiroid kaslar hariç larinksin tüm iç kaslarına innervasyonun yanı sıra ses tellerinin seviyesinin altındaki larinks duyusunu sağlar. Sağ RLS, 10. kranial sinirden T1-T2 seviyesinden arkaya doğru hareket eden sağ subklavyen arterin altında halkalar etrafında döner ve boyundan geriye doğru hareket eder. Sol RLS, aort arkı seviyesinde anterior olarak ortaya çıkar ve aortik arkın altından boyun boyunca geri döner (27,28). Genel olarak, rekürren laringeal sinirin anatomik seyri, sinirin yaralanabileceği birçok alanı gösterdiğinden anlaşılması önemlidir.

Rekürren laringeal sinirin pek çok varyasyonları vardır. Bu da tiroidektomi sırasında sinir hasarı riskini arttırmaktadır. RLS, sağda %64, solda %77 oranında trakeoözefageal olukta seyredir. %17-40 oranında paratrakeal, %6 paraözefageal alanda ve %4 oranında da tiroid parankimi içinde seyredebilir (29). Sağ RLS, trakeoözefageal oluğun anteriorundadır ve tiroidin alt kutbuna yaklaştıkça trakeanın lateraline doğru yönelir, yani soldaki konumundan daha yüzeyleydir. Sol RLS'nin trakeoözefageal olukta yerleşimi daha korunaklıdır.

Tiroid cerrahisi sırasında sinir hasarının önlenmesinde rekürren laringeal sinirin (RLS) görsel olarak tanımlanması altın standart olarak kabul edilir (30). RLS'nin tiroid ameliyatları sırasında görsel olarak saptanması kalıcı RLS yaralanma oranını azaltsa da, bu ameliyatlardan sonra adli davaların en sık nedeni olmaya devam etmektedir (31). İki taraflı ses teli parezisinin neden olduğu morbiditeye ek olarak, davacılara parasal ödemeler milyonlarca dolara ulaşabilmektedir (32).

RLS, substernal guatr, ilerlemiş tiroid kanserli hastalar veya yeniden ameliyat olan hastalar dahil olmak üzere yüksek riskli hastalarda tiroidektomi sırasında daha yüksek yaralanma riski altındadır (33,34). İntraoperatif sinir monitörizasyonu teknolojilerinin RLS yaralanma riskini azalttığı ilk kez 1965'te Shedd ve Durham tarafından bildirilmiştir (35). Son yıllarda kulak burun boğaz uzmanlarının yaklaşık %65'inin ve genel cerrahların %53'ünün vakalarının bazılarında veya tamamında intraoperatif sinir monitörizasyonu kullandığı bildirilmiştir (36,37).

SÜPERİOR LARİNGEAL SİNİR

Süperior laringeal sinir kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, bu dal epiglot ve larinksin duyusunu sağlar. Eksternal dal inferior faringeal konstriktor kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve superior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer; bu dal krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar (22). Superior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kasları ve buna bağlı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord ‘flask’ hale gelir. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar (22).

2.4 TİROİD HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi kapsülden aşağıya doğru uzanan septalarla lobüllere ayrılır. Tiroid lobülleri, tiroid folikülleri adı verilen birçok tipik birimden oluşur (38). Tiroid folikülleri, bir tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Bunlar küreseldir ve duvar, çok sayıda küboidal hücreden, foliküler hücrelerden oluşur. Bu foliküler hücreler endodermin türevleridir ve tiroid hormonu salgırlar. Bu hormonun dolaşımdaki formu, az miktarda triiyodotironin (T3) ile birlikte tetraiyodotironin (T4) olan tiroksindir. T4'ün çoğu daha sonra T3'ün daha aktif formuna dönüşmesine rağmen, her ikisi de hedef hücreleri değişen derecelerde uyarma ile etkiler. Bu hormonlar vücudun bazal metabolik rezevini düzenlemeye yardımcı olur. Bu tiroid folikülleri arasında veya tiroid foliküllerinin duvarı içinde, parafoliküler hücreler olarak da bilinen küçük C hücrelerini bulunur. Bunlar nöral krest hücrelerinden türetilir ve kalsitonin olarak bilinen polipeptit hormonu salgırlar. Kalsitonin, hipokalsemiye yol açan iskelet ve diğer dokularda kalsiyum ve fosfatın birikmesine yardımcı olur. Bu fonksiyon parathormonun tersidir.

Tiroid hormonunun metabolizmayı, büyümeyi ve diğer birçok vücut fonksiyonunu kontrol ettiği iyi bilinmektedir. Tiroid bezi, ön hipofiz bezi ve hipotalamus, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini adı verilen kendi kendini düzenleyen bir devre içerir. Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofiz

bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T4, uygun geri bildirim mekanizmasını ve homeostazı korumak için senkronize uyum içinde çalışır. Yetersiz çalışan bir tiroid bezinin neden olduğu hipotiroidizm, tipik olarak bradikardi, soğuk intoleransı, kabızlık, yorgunluk ve kilo alımı olarak kendini gösterir. Buna karşılık, tiroid bezi fonksiyonunun artmasının neden olduğu hipertiroidizm, kilo kaybı, ısı intoleransı, ishal, sinirlilik semptomlarıyla karşımıza çıkar.

İyot, ince bağırsakta emilen temel bir eser elementtir. T3 ve T4'ün ayrılmaz bir parçasıdır. İyot kaynakları arasında iyotlu sofr tuzu, deniz ürünleri, deniz yosunu ve sebzeler bulunur. Azalan iyot alımı, iyot eksikliğine ve tiroid hormon sentezinin azalmasına neden olabilir. İyot eksikliği kretinizm, guatr, miksödem koması ve hipotiroidizme neden olabilir (39,40).

2.5 TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

ATA, tiroid nodülünü tiroid bezi içinde ayrı bir lezyon olarak tanımlar. Nodül çevre tiroid parankiminden radyolojik olarak farklıdır (7). Nodüller soliter, çoklu, kistik veya katı olabilir (41). Tiroid bezindeki nodül varlığı yaygın bir durumdur. Tespit edilen nodüllerin %90'ından fazlası klinik olarak benign lezyonlar olmasına rağmen (42), tiroid nodülleri klinik olarak önemlidir çünkü vakaların yaklaşık %4 ila %6.5'inde tiroid kanserini temsil edebilirler (43). İyonize radyasyon, tiroidin hem iyi huylu hem de kötü huylu nodülleri için bilinen bir risk faktörüdür. Bu popülasyonda yılda %2 oranında tiroid nodülü gelişebilir (44). Tiroid nodülü ve guatr riskinde artışa neden olan diğer faktörler arasında sigara, obezite, metabolik sendrom, alkol tüketimi, artan insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyeleri yer alır. Tiroid nodülü riskini azaltan faktörler ise; oral kontraseptiflerin ve statinlerin kullanımını içerebilir (45). Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha sık görülür ve iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde yaşayan bireylerde nodül varlığı artmaktadır (44). Ancak kanser oranı erkeklerde kadınlara göre iki kat (%8'e karşı %4) daha fazladır (46).

Tiroid nodülü olan hastalar için ilk değerlendirme, nodülü karakterize etmek için öykü, fizik muayene, TSH ölçümü ve tiroid USG içermelidir. TSH'nın kendi başına ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğunu tespit edebilir (47). Sağlıklı hastaların %68 kadarında USG ile tiroid nodülleri tespit edilir (2). Çoğu tiroid nodülü, başka bir

endikasyon için görüntüleme yapıldığında tesadüfen saptanır. Boyun bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans(MR) görüntüleme çalışmalarının yaklaşık %16'sında bulunurlar. Tiroid nodülleri, iyot eksikliği olan ülkelerde daha yaygındır. Karalahana, mısır, şalgam gibi doğal guatrojen olan besinlerin aşırı tüketilmesi guatr ve nodül oluşumuna yol açmaktadır. Hipofonksiyone nodülleri olan Graves hastalarda papiller tiroid kanseri prevalansı (%33 ila %42) daha yüksektir (48).

Normal veya yüksek TSH seviyesi, tiroid nodülünün çalışmadığını gösterir; düşük veya baskılanmış bir TSH seviyesi, birincil hipertiroidizm tanısını düşündürür ve bir radyonüklid tiroid alım taraması (teknesyum-99 veya iyot-123) yapılmalıdır. Tiroid nodülü bölgesinde fokal artmış alım, hiperfonksiyon veya “sıcak” nodül ile uyumludur. Hiperfonksiyonel nodüllerin malign olma olasılığı düşüktür ve İİAB gerektirmez. Fonksiyonel olmayan veya “soğuk” nodüller, klinik veya USG kriterlerini karşılıyorsa İİAB ile daha fazla değerlendirilmelidir.

1 cm'den küçük düşük riskli mikropapiller tiroid kanserlerinin cerrahi eksizyona alternatif olarak gözlemlenmesi izlenebileceğine dair artan kanıtlar vardır. Ortalama 75 ay boyunca seri tiroid USG ile takip edilen Japon hastalar üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışma, düşük riskli mikropapiller tiroid kanserlerinin (ekstratiroidal yayılım, metastatik servikal lenf nodları veya uzak metastaz olmaksızın) genellikle uzak metastaz olmaksızın yavaş bir seyir izlediğini göstermiştir (49). Bununla birlikte, 40 yaşından küçük hastalarda, 60 yaşından büyüklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek yeni servikal lenf nodu tespiti ve tümör büyümesi oranları mevcuttur. Bu nedenle düşük riskli mikropapiller tiroid kanserli hastalarda lobektomiye alternatif olarak aktif izlem düşünülebilir (7).

İyi huylu nodüller (Bethesda kategori 2 veya iyi huylu moleküler test sonuçları olan kategori 3 veya 4), nodüllerin USG özelliklerine dayalı olarak ilk İİAB'den 12 ila 24 ay sonra tekrar USG ile takip edilmelidir. Nodüller önemli ölçüde büyümediyse, aralık üç ila beş yıla kadar uzatılabilir (50). Nodül hacminde %50'den fazla veya en az iki nodül boyutunda %20'den fazla artış klinik olarak anlamlı kabul edilir (7). Takip tiroid USG'de belirgin büyüme gösteren nodüller, malignite şüphesine göre tekrar İİAB veya seri USG yapılmalıdır (7). Moleküler test yapılmazsa, kategori 4 nodülü olan hastalar tanısal lobektomi için sevk edilmelidir,

kategori 3 nodülü olanlar ise tekrar İİAB'ya tabi tutulabilir (7). ND sitoloji sonucu olan çoğu nodül için tekrar İİAB yapılmalıdır (Bethesda kategori 1). Nodülün son derece şüpheli USG özellikleri veya klinik risk faktörleri varsa kesin tanı için cerrahi eksizyon düşünülmelidir.

4 cm veya daha büyük sitolojik olarak iyi huylu nodüllerin uzun süreli takibinin önerilip önerilemeyeceği açık değildir. Benign sitolojiye dayalı USG sürveyansı endike olmasa bile, kompresif semptomlara neden olabilecek büyüme için daha büyük nodüller izlenmelidir. ATA, düşük ila orta şüpheli ultrason özelliklerine sahip sitolojik olarak iyi huylu nodüller için 12 ila 24 ayda tekrar ultrasonografi ile takip önermektedir (7). Nodül önemli bir büyüme gösteriyorsa veya takip USG'si yeni bir şüpheli model gösteriyorsa, birinci basamak hekimleri cerrahi sevk düşünülmelidir. İyi huylu histolojiye sahip tekrarlayan kistik nodüller, semptomatik ise cerrahi olarak veya etanol ile perkütan olarak enjekte edilebilir (7). Tekrarlayan İİAB'de benign olan solid nodüller semptomlara göre USG ile izlenebilir veya cerrahi olarak çıkarılabilir; ancak nodül büyüme gösterse bile tekrar İİAB gerekli değildir (7).

Tiroid nodüllerinin en sık nedeni muhtemelen multinodüler guatrdir (MNG) (51). MNG'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber büyük olasılıkla multifaktöryeldir. Tiroid nodülünün araştırılması; nodülün malign olup olmadığının belirlenmesi, malignite belirlenen ya da belirsiz sitolojik bulguları olan hastaların cerrahiye yönlendirilmesi ve emniyetli bir şekilde izlenebilecek hastaların daha iyi belirlenmesi amacını taşır.

Tiroid Nodülünde Etiyolojik Nedenler (52)

- Benign nodüler guatr
- Basit veya hemorajik kistler
- Folliküler adenom
- Fokal tiroidit alanları
- Papiller karsinom
- Folliküler karsinom
- Hurthle hücreli karsinom
- Kötü diferansiye karsinom
- Medüller karsinom

- Anaplastik karsinom
- Primer tiroid lenfoması
- Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
- Metastatik tümörler

2.5.1.ÖYKÜ VE KLİNİK BULGULAR

Hastaların boynunda sıklıkla beraberinde başka semptomların olmadığı ağrısız, duyarlı olmayan kitle, nodül veya şişlik vardır. Kistik nodüle kanama olmasına bağlı ani ağrılar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte tiroid nodülünde ilerleyici ve ağırlı büyüme olduğunda anaplastik kanser ya da lenfoma olabileceği de düşünülmelidir. Boğulma hissi, boyunda duyarlılık veya ağrı, disfaji veya ses kısıklığı gibi semptomlar kanser şüphesi doğurabileceği gibi tiroidle ilgisiz bir hastalığa da bağlı olabilir. Büyümüş guatrlarda nodüller sıklıkla yutkunma güçlüğü ve hava yolu obstrüksiyonu gibi bası semptomları ile beraber bulunur. Palpasyon veya klinik öykü ile malign nodüllerin benign nodüllerden kesin bir şekilde ayırt edilmesi mümkün değildir, ancak tiroidin geri kalan kısmından belirgin bir şekilde farklı olan sert veya katı, fikse, soliter veya dominant nodül, şüpheli nodül olarak ele alınmalıdır. Boyunda büyümüş lenf düğümü bulunması da malign hastalığın göstergesi olabilir. Çocuk ve adölesanlarda, ileri yaş grubundaki bireylerde ve erkeklerde bulunan nodüllerde kanser daha sıktır (53). Büyüyen nodül, inatçı ses bozukluğu, disfaji veya dispne ve boyuna radyasyon öyküsü de nodülün malign olabileceğini düşündürür. Nodülleri olan hastaların çoğu ötiroid evrededir ve erişkinde hiperfonksiyon gösteren nodülde malignite riski çok azdır. Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditinde de nodüller olabilir ve bunlar MNG veya normal tiroidinde nodül olan hastalar gibi araştırılmalıdır.

Tiroid nodüllerine yaklaşımda ATA kılavuzu önerileri şu şekildedir:

USG ile tarama yapılsın veya yapılmasın tiroid nodülü olan hastalarda başlangıç durumu serum TSH düzeyleri ölçülmelidir. Boyutu 1 cm.nin üzerindeki her tiroid nodülünde veya 18-FDG-PET taramasında diffüz ya da fokal tiroid tutulumu varlığında serum TSH'sı araştırılmalıdır. Serum TSH'sının normalin altında olması durumunda, nodülün hiperfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla), izofonksiyonel veya "sıcak" (tutulum nodülü

çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya nonfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az) özelliğini saptamak için radyonüklid taraması yapmak gerekir. Hiperfonksiyonel nodülün malignite barındırma riski çok az olduğundan, bu durumda ek olarak sitolojik bir değerlendirmeye gerek yoktur. Aşikâr veya subklinik bir hipertiroidi varlığında ek değerlendirme gereklidir. Referans aralığının üst sınırında bile olsa yüksek serum TSH değerleri tiroid nodülünün malignite riskini işaret edebilir .

Tiroid nodülü olan hastanın ilk olarak serum TSH'sı ölçülür. Serum TSH'sı normalin altında ise, ^{99m}Tc perteknetat veya I123 kullanılarak tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Şüpheli bir tiroid nodülü, nodüler guatr, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme tesadüfen saptanan tiroid nodülü veya 18FDG-PET taramasında tiroidal tutulum gibi radyolojik anormalliği olan tüm hastalara tanısal USG yapılmalıdır.

Tiroid USG şu sorulara cevap verebilmelidir:

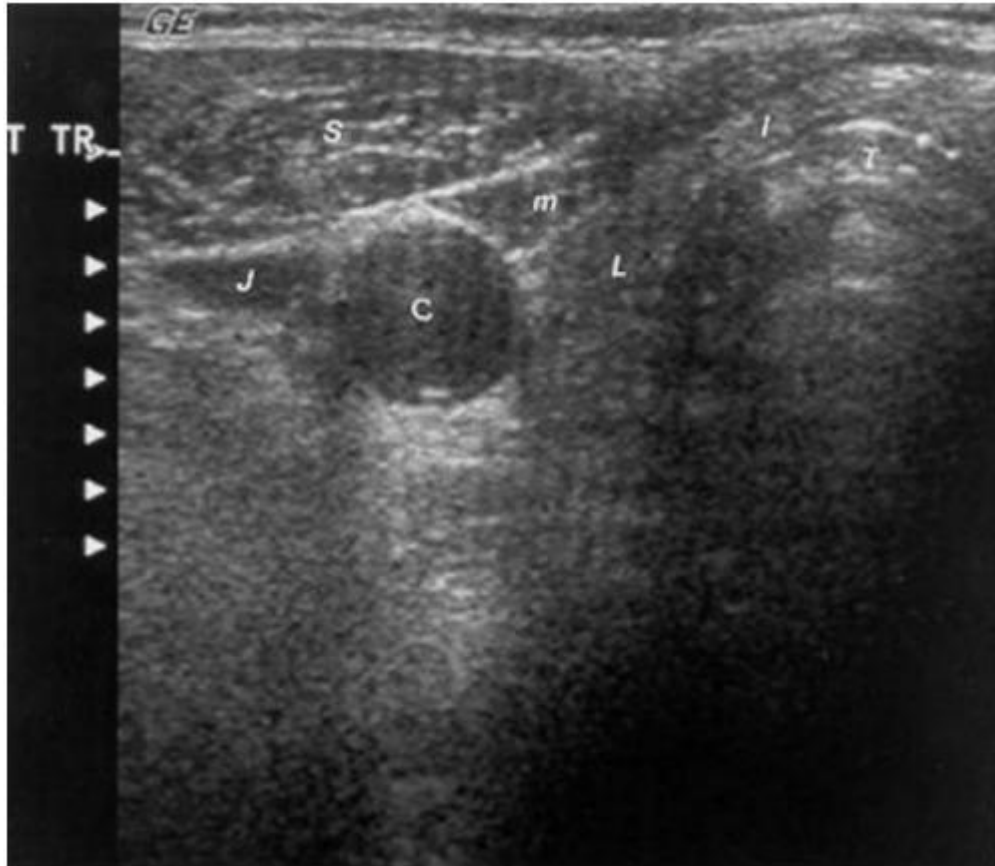
- Palpasyonda anormallik saptanan yerde gerçekten bir nodül var mı?
- Nodülün büyüklüğü nedir?
- Nodül benign midir yoksa şüpheli bulgular mı göstermektedir?
- Şüpheli servikal lenfadenopati var mıdır?
- Nodülün %50'den fazlası kistik midir?
- Nodül tiroidin posterior kesiminde mi yerleşmiştir?

Son iki özellik palpasyon yardımıyla yapılan ince iğne aspirasyonun doğruluğunu azaltabilmektedir. Ayrıca boyut ve görünüm özelliklerine göre biyopsi yapılması gereken başka nodüller de var olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, İİAB özellikle serum TSH seviyelerinin yükselmesi durumunda önerilir. Çünkü normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, Hashimoto tiroiditinin olduğu tiroiddeki nodüllerin malignite ihtimali biraz daha fazladır.

2.5.2.ULTRASONOGRAFİ

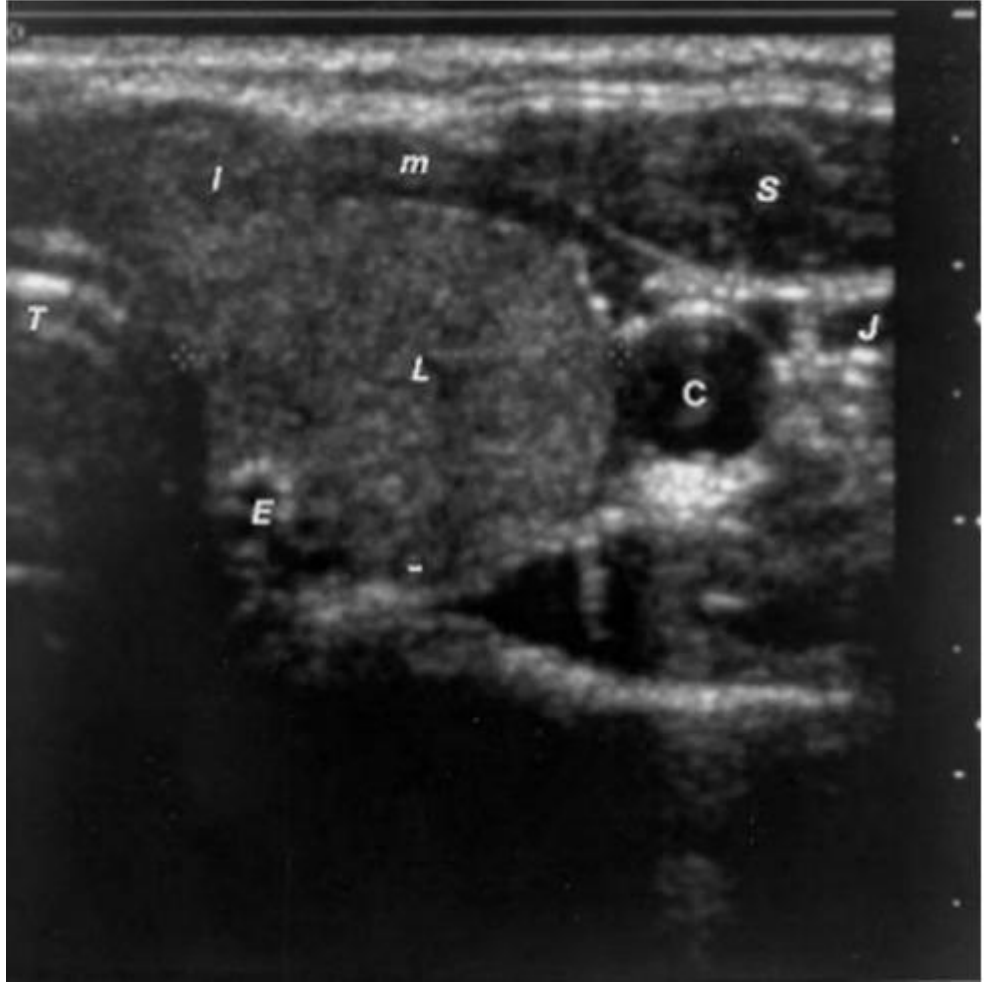
USG, ATA kılavuzu tarafından yayınlanan tiroid bozukluklarının tedavisine yönelik kılavuzlarda kabul edildiği gibi, tiroid bezini ve patolojisini görüntülemenin en yaygın ve en kullanışlı yoludur (54). USG görüntüsü hasta yönetimine entegre edilmeli ve diğer verilerle tam olarak ilişkilendirilmelidir. Sonografi, iyonize

radasyon veya iyot içeren kontrast madde kullanmadan tiroid bezinin iç yapısını ve bölgesel anatomi ve patolojiyi gösterir (55,56). Prosedür güvenlidir, dokuya zarar vermez ve diğer görüntüleme prosedürlerine göre daha az maliyetlidir. İşlem genellikle hasta sırt üstü yatırılarak boyun hiperekstansiyondayken yapılır, ancak oturur pozisyonda da yapılabilir. Kan akışı gibi dinamik bilgiler, doppler etkisi adı verilen bir fizik ilkesi kullanılarak standart USG sinyaline eklenebilir.



Şekil 2 - Normal bir sağ tiroid lobu ve isthmus gösteren enine düzlemde boyun sonogramı (57).

L = baskılayıcı miktarlarda L-tiroksin alan bir hastada küçük tiroid lobu, I = isthmus, T = trakeal halka (yoğun beyaz ark kalsifikasyonu temsil eder, distal artefaktı yansıtır), C = karotid arter (artmış ekolara dikkat edin) sıvı dolu kan damarının derinliklerinde), J = juguler ven, S = sternokleidomastoid kas, m = strap kası.



Şekil 3 - Tiroid bezinin sol lobunun enine düzlemde yuvarlak bir guatr lobunu gösteren sonogramı (57).

L = genişlemiş lob , I = genişlemiş istmus, T = trakea, C = karotid arter (sıvı dolu kan damarının derinliklerinde artan ekolara dikkat edin), J = juguler ven, S = sternokleidomastoid kas, m = strep kasları, E = yemek borusu.

Sonografi, herhangi bir invaziv olmayan tekniğin en iyi duyarlılığıyla, ancak yalnızca adil özgüllükle, yüksek malignite riskine sahip nodülleri gösterebilir. Ayrıca tiroid nodüllerinin İİAB'si mümkün olduğunda USG rehberliğinde yapılmalıdır. Tiroid nodülünün ultrasonik görünümü, iyi huylu bir tiroid lezyonu ile kanseri güvenilir bir şekilde ayırt etmez ancak triyaj sürecinde klinisyene yardımcı olan güçlü ipuçları sunar (54).

Nodülün malign olduğunun en güvenilir sonografik göstergesi, nadiren görülen tümörün vasküler invazyonunun görülmesidir. Bununla birlikte, eko-yoğunluk, kalsifikasyonlar ve vaskülaritede iyi huylu veya kötü huylu bir tanıyı

destekleyen farklılıklar vardır (58,59). Nodül USG ile değerlendirilirken bazı özellikler malignite lehine bazıları da benign lehine yorumlanır. Aynı zamanda USG bulguları tek başına tanı koydurmaz; kişinin kliniği, öyküsü, laboratuvarı ve görüntülemesi birlikte değerlendirilmelidir.

Artan Tiroid Kanseri Riskiyle İlişkili Ultrason Özellikleri (57)

- 1.Hipoekoik
- 2.Mikrokalsifikasyonlar
- 3.Merkezi damarlanma
- 4.Düzensiz kenar boşlukları
- 5.Tamamlanmamış hale
- 6.Genişlikten daha uzun
- 7.Bir nodülün önemli ölçüde genişlemesi

Düşük Tiroid Kanseri Riskiyle İlişkili Ultrason Özellikleri (57)

- 1.Hiperekoik
- 2.Büyük, kaba kalsifikasyonlar (medüller tiroid kanseri hariç)
- 3.Periferik damarlanma
- 4.Hipervasküler merkez yok
- 5.Süngerimsi görünüm (puf böreği görünümü)
- 6.Kuyruklu yıldız gölgeleme

BOYUT

Nodül değerlendirilirken ön-arka, longitudinal ve transvers çapı belirlenmelidir. Yapılan çalışmalarda 3-4 cm den büyük nodüllerde %7,2-24 oranında malignite görüldüğü bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda daha küçük nodüllerle malignite oranı benzer bulunmuşken bazılarında yüksek bulunduğu bildirilmiştir (60). 7000'den fazla hastanın değerlendiriliği bir çalışmada malignite oranının 1-1,9 cm boyutundaki nodüllerde %10,5, 2-2,9 cm boyutundakilerde %14, 3-3,9 cm boyutundakilerde %16 ve 4 cm'den büyük nodüllerde %15 olduğu görülmüş ve nodül boyutu arttıkça malignite riskinin doğrusal olmayan oranda değiştiği belirtilmiştir (61).

Nodülün en az 2 boyutunda 2 mm'den fazla olacak şekilde %20'den fazla artması anlamlı kabul edilmektedir (62). Nodülün anteroposterior boyutunun

transvers boyutundan büyük, yüksekliği genişliğinden fazla, olması artmış malignite riskini göstermektedir (63, 64).

EKOJENİTE

Nodülün tiroid dokusuyla parlaklığının kıyaslanmasını ifade eder. Hipoekoik, tiroitten daha az parlak daha koyu; hiperekoik tiroidden daha parlak, daha açık ve izoekoik benzer anlamına gelir. Anekoik olarak adlandırılan nodüllerin eko yansıması yoktur. Kistik nodüller anekoik olarak görülürler. Tiroid maligniteleri, tiroidin geri kalanıyla karşılaştırıldığında hipoekoik olma eğilimindedir (65). Malignitelerden çok daha fazla görülen birçok iyi huylu tiroid nodülü de hipoekoik olduğundan, bu bulgu, hiper-dens nodüllerin muhtemelen kanserli olmadığı sonucuna varılması dışında özellikle yararlı değildir.

KALSİFİKASYONLAR

Mikrokalsifikasyonlar 1mm'den küçük, noktasal, akustik gölgesi olmayan ekojenik odaklardır. Mikrokalsifikasyonlar malignite öngörüsü için en kuvvetli USG bulgusudur (66). Kalsifikasyon varlığı da doğrudan bir teşhise yardımcı değildir. Mikrokalsifikasyonlar malign lezyonlarda benign lezyonlara göre nispeten daha yaygındır ve psammom cisimciklerini temsil edebilir.

Mikrokalsifikasyonların tiroid kanseri için %95.2 özgüllük, ancak %59.3'lük düşük bir duyarlılık ve %83.8'lik bir tanısal doğruluk gösterdiği bildirilmiştir (67). Nodül kenarı boyunca büyük kaba kalsifikasyonlar tüm nodül tiplerinde yaygındır ve önceki kanama ve dejeneratif değişiklikleri yansıtır. Bazı kanserler kronik olabileceğinden ve dejeneratif değişime uğradığından, periferik veya kaba iç kalsifikasyon gösterebilirler. Bu nedenle, bir kanseri gözden kaçırmamak için büyük, kaba veya yumurta kabuğu kalsifikasyonları olduğunda bile tanısal İİAB uygun olabilir (65).

PERİFERİK HALO

İyi veya kötü huylu durumlarda nodül çevresinde bir hale görülebilir. Nodülün çevresinde USG yansıtmayan akustik bir arayüz olduğunu düşündürür. Bölgede iki farklı histoloji türü olduğunu anlamına gelir: nodül ve çevresindeki tiroid (68). İnce düzenli halo benign, kalın düzensiz halo nodülün malign olabileceğini düşündürür (69).

NODÜL KENAR DÜZENİ

Görüntülemeye nodül tiroid dokusundan net olarak ayrılabiliriyorsa düzgün sınırlı olarak ifade edilir ve genellikle benign nodülü düşündürür. Sınırları düzensiz olan veya tiroid dokusundan net olarak ayırt edilemeyen nodüllerde ise malignite riski artmıştır. Bir nodülün sınırının tanımlanma derecesi ile malignite olasılığı ve hatta bir papiller kanserin agresif özelliklerinin öngörülebilirliği arasında olası bir ilişki hakkında araştırmalar yapılmıştır.

VASKÜLARİTE

Renkli dopler ile tiroid nodüllerinin kanlanması değerlendirilir. Bir nodülün orta kısmında artan kan akışı, vaskülaritenin periferde olduğu duruma göre kanserle daha fazla ilişkilidir.

NODÜL ŞEKLİ

Bazı kanserlerin, sanki tek bir düzlemde büyüyormuş gibi küresel olmayan, "uzun" bir şekle sahip olma eğiliminde olduğuna dair gözlemler olmuştur(yani, nodülün derinliği yatay düzlemdeki genişliğinden daha fazladır). Geniş olmaktan ziyade uzun olan nodüllere ciddi şüpheyile bakılmalıdır. Bu gözlem yakın zamanda tiroid mikrokarsinomlu 500 hastada doğrulanmıştır (70).

NODÜL YAPISI

Özellikle büyük benign veya malign tiroid nodülleri hemorajik veya kistik dejeneratif değişikliklere uğrama eğilimindedir. Kistik tiroid nodülünde kanserle ilişkili özelliklerin %50'den fazla katı doku, kistik boşluğun eksantrikliği ve mikro kalsifikasyonları içerdiği bildirilmiştir (71).

Özetlemek gerekirse, ultrasonik özelliklerin kanseri öngörücü değeri önemli ölçüde değişir, ancak birden fazla özellik birlikte düşünüldüğünde kabul edilebilir. Sonografi sonuçlarının, iğne biyopsisi sonuçları yalnızca “şüpheli” olduğunda bile bir yönetim kararını etkileyebileceği dikkate değerdir.

Tiroid kanseri olan bir hastada bile, büyümüş iyi huylu tiroid lenf düğümleri, kötü huylu olanlardan daha yaygındır.

Normal Lenf Düğümleri

Normal lenf düğümleri, sonografi ile yaklaşık 1x3 mm, iyi tanımlanmış, eliptik, normal tiroid dokusundan biraz daha az eko yoğun bir merkezi hilusa sahip tek biçimli yapılar olarak tasvir edilir. Enfeksiyona karşı reaktif olan lenfadenopati daha büyük olabilir ancak lenf düğümleri oval bir şekli koruma eğilimindedir; aksine, habis düğümler daha sıklıkla "dolgun" yuvarlak bir şekle sahiptir.

Malign Lenfadenopatinin Özellikleri

Tiroid kanserinden metastazlarla klinik olarak faydalı bir şekilde korelasyon gösteren lenfadenopatinin ultrasonik özellikleri vardır. En yüksek düzeyde korelasyon gösteren özellikler arasında mikrokalsifikasyonlar, küresel bir şekil, geniş bir kistik boşluk, hilus kaybı ve nodu hilusundan ziyade periferinden giren kan damarları ile karakterize edilen neovaskülarizasyon yer alır.

Preoperatif tiroid ultrasonografisi başarılı bir cerrahi için gerekli olmasa da, birçok cerrah biyopsi ile kanıtlanmış papiller tiroid kanserli hastalarda ameliyat öncesi şüpheli lenf nodlarını tanımlamanın faydalı olabileceğini kabul etmiştir. Gerçekten de saygın cerrahi otoriteler, USG'nin tiroid malignitesinin değerlendirilmesinde temel bir modalite olduğunu ve cerrah tarafından yapılan USG'nin preoperatif, intraoperatif ve postoperatif ortamda paha biçilmez olduğunu kanıtlamıştır (72).

2.5.3.İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ

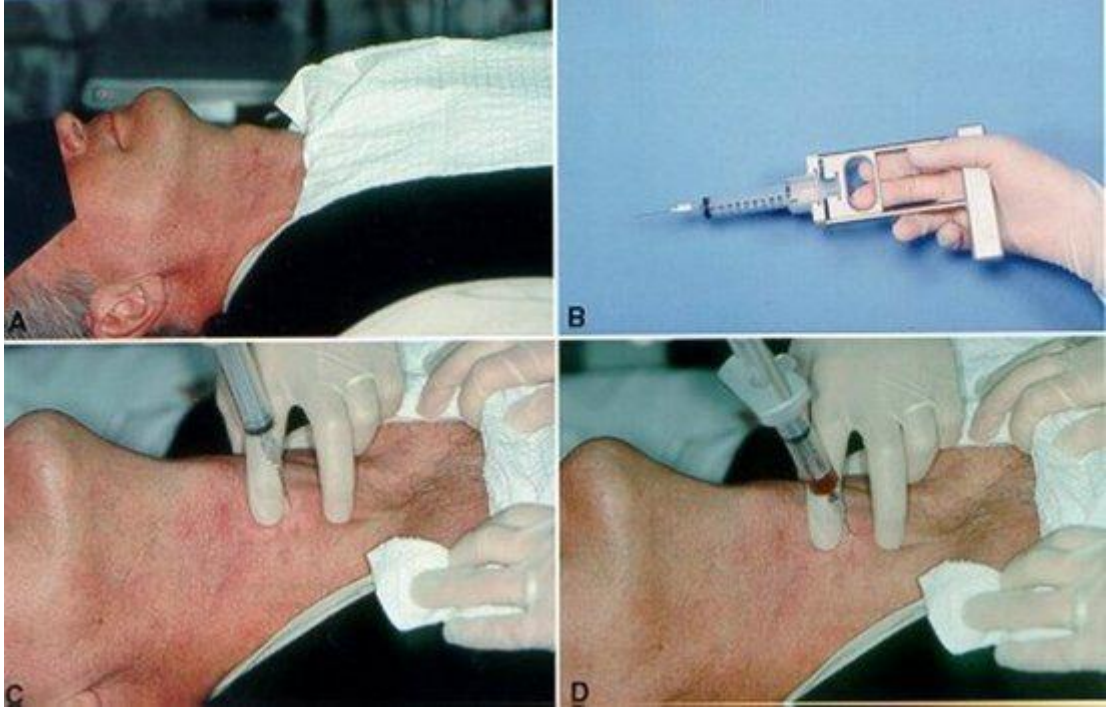
Tiroid bezinin ince iğne aspirasyon biyopsisi, nodüler tiroid hastalığının ilk değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan doğru bir tanı testidir (73). İİAB ilk olarak 1930'larda Martin ve Ellis'in prosedürü ve tıp alanındaki olası etkilerini ilk kez tarif ettikleri zaman uygulandı (74). USG kılavuzluğunda İİAB'nin rolü zaman içinde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak gelişmiştir.

İİAB prosedürünün önemli yönleri şunları içerir:

- Hasta rahatsızlığını en aza indirmek
- Hasta güvenliğini korumak
- Hedef nodüle iğne girişini görselleştirmek için uygun USG ve iğne tekniğini sürdürmek
- Yeterli doku örneği alınmasını sağlamak

Hastanın geçmiş tıbbi kanama diyatezi öyküsü açısından değerlendirilmesi özellikle önemlidir. Kanama bozukluğu olan hastalarda işlem sonrası lokal hematomlar trakea üzerinde kitle etkisi yapabilir ve önemli solunum sıkıntısına neden olabilir. Farklı çalışmalar, antitrombotik ve antikoagülan ilaç alan hastalarda İİAB işlemlerinin kesilmeye gerek kalmadan güvenli bir şekilde yapılabileceğini öne sürmüştür (75).

Biyopsi, bir hastane yatağında veya muayene masasında yapılabilir. Her iki yerde de, prosedüre yardımcı olmak için her zaman bir hemşire veya klinik asistanı bulunmalıdır. Hasta oturabilir veya sırtüstü yatabilir; genellikle sırtüstü pozisyonu tercih edilir. Hasta, tiroidi ortaya çıkarmak için boyun hiperekstansiyonda olacak şekilde sırtüstü yatırılır; destek için omuzların altına bir yastık yerleştirilir (Şekil 4).



ŞEKİL 4 –İİAB sırasında hasta pozisyonu (76)

A, İnce iğne aspirasyonu (İİAB) sırasında hastanın pozisyonu. Sırtüstü pozisyon ve hastanın omzunun altındaki bir yastık, boynun hiperekstansiyonuna ve maksimum maruziyete izin verir. B, Şırınga, şırınga tutucuya yerleştirilir. C, Nodül, operatörün aspire etmeyen eli ile tanımlanır ve stabilize edilir. Operatör, hastanın tiroid nodülünün karşısındaki tarafında durur. Mevcut Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi yönetmelikleri, kan yoluyla bulaşan hastalıklarla ilgili endişeler nedeniyle eldiven kullanımı zorunlu kılmaktadır. D, Hızlı bir hareketle iğne deriden geçer ve nodül içine girer. Bunu hemen hafif emiş izler. Aspirasyon görüldüğü anda emme serbest bırakılır ve iğne geri çekilir.

Hastayı doğru konumlandırmak, nodülü tanımlayıp yerini belirlemek, biyopsi sırasında yeterli ışık sağlamak ve yardım için bir klinik asistanının hazır bulundurulması önemlidir. Biyopsiyi yapan doktor hastanın yanında, tercihen lezyonun karşı tarafında yer almalıdır. Aspire edilecek nodül veya nodüller belirlenir ve üzerindeki cilt alkol ile temizlenir. Hedef nodülün optimal görselleştirilmesi için yüksek çözünürlüklü (7.5 MHz ila 15 MHz) doğrusal dizi dönüştürücü kullanılır. Proben başına steril bir örtü yerleştirilir. Cilt bölgesi, yeterli bir ultrason birleştirme ortamı olarak hizmet edebilen iyot bazlı bir solüsyonla sterilize edilirse steril USG jelinden kaçınılabılır. Lokal anestezi, deri altından veya biyopsi iğnesinin önerilen yumuşak doku yörüngesi yoluyla yaklaşık 1 mL ila 3 mL %1 lidokain

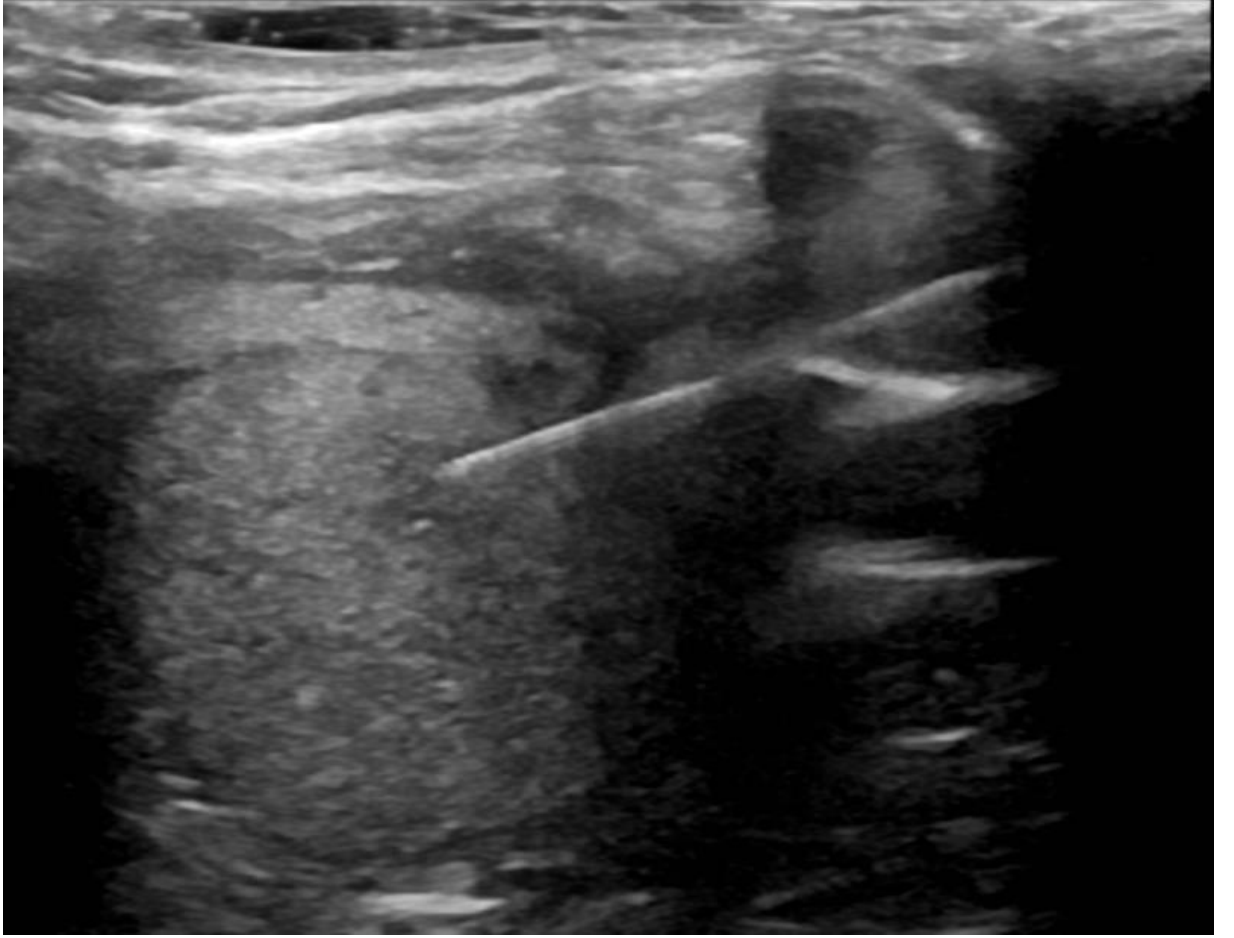
hidroklorür ile uygulanır. Bu sonuçta nodül derinliğine ve konumuna bağlıdır. Numune alımı için ekli bir şırınga ile 22 ila 27 gauge iğne kullanılır.

Ultrason eşliğinde tiroid nodülü İİAB'sinde yer alan temel adımlar şunları içerir:

- Dönüştürücü, enine düzlemde hedef nodülün üzerine yerleştirilir.
- Hasta hareketsiz kalmaya ve konuşmaktan kaçınmaya yönlendirilir.
- İğne, dönüştürücünün hemen üzerine yerleştirilir ve dönüştürücüye paralel veya dik olarak işaretlenmiş cilt bölgesinden ilerletilir.
- İğne nodüle doğru ilerletilir ve nodül boyunca birçok kez ileri geri hareket ettirilir.

İİAB KOMPLİKASYONLARI

Tiroid İİAB'lerinin büyük çoğunluğu kolaylıkla ve komplikasyon olmadan gerçekleştirilir. Boyun hematomu gelişimi, tiroid İİAB prosedürlerinin ilgili ancak nadir bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir. Diğer komplikasyonlar da nadirdir ve ağrı, geçici şişlik, enfeksiyon ve vazovagal reaksiyonu içerir (77).



Şekil 5: Sol tiroid lobunda bir izoekoik nodül görülüyor. Tiroid nodülü içinde sonlanan ince bir lineer ekojenik iğne görülüyor (78).

SİTOLOJİK TANI

Tiroid nodüllerinden yapılan İİAB'lerin sitolojik değerlendirilmesi ve varılan sonuçlarda standardizasyon oluşturma amacıyla, 2007 yılında Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü tarafından düzenlenen konferansta "Tiroid Sitopatoloji Raporlaması için Bethesda Sistemi" adı altında konsensüs sağlanmıştır.

Yeni Bethesda Sınıflandırması, belirsiz sitolojileri daha da genişleten 6 kategoriye sahiptir

Tiroid sitopatolojisini bildirmek için Bethesda sistem tanı kategorileri (7)

- 1- Non-diagnostik/ Tanısal olmayan (ND),
- 2- Benign (malign hücre yok),

3- Önemi belirlenemeyen sitolojik atipi ya da önemi belirlenemeyen foliküler lezyon,

4- Foliküler neoplazm ya da foliküler neoplazi şüphesi,

5- Malignite açısından kuşkulu,

6- Malign.

Non-diagnostik/ Tanısal olmayan (ND)/(TO)

Her tiroid İİAB'si örnek yeterliliği açısından değerlendirilmelidir. Yetersiz numuneler "tanısal olmayan" (ND) olarak rapor edilir. Bir tiroid İİAB örneğinin değerlendirilebilme ve tatmin edici olması için, her grup en az 10 hücreden oluşan en az altı grup iyi huylu foliküler hücre gereklidir (79).

Çoğu ND nodül rezeke edilmediğinden, bir ND yorumu için malignite riski hesaplamak zordur. Başlangıçta ND olarak bildirilen cerrahi olarak eksize edilen nodüller arasında malignite oranı %9-32'dir. Bununla birlikte, cerrahi olarak rezeke edilen nodüller, tekrar tekrar ND olan veya şüpheli klinik/sonografik özelliklere sahip olan seçilmiş bir alt kümedir. Bu nedenle, cerrahi olarak rezeke edilen ND nodülleri, ND nodüllerinin tüm kohortuna kıyasla maligniteleri fazla temsil eder. Genel malignite riski %5-10'dur (7).

Sitolojik olarak ND nodülleri için USG rehberliği ile tekrar aspirasyon önerilir ve çoğu durumda tanısaldır, ancak bazı nodüller kalıcı olarak ND olarak kalır. Kalıcı ND nodülleri için eksizyon düşünülür. Geçmişte, ND sitolojisi olan hastanın tekrar İİAB'den önce üç ay beklemesi tavsiye edilirdi, ancak bu gecikme sıklıkla hasta kaygısına neden olur. ATA yönergeleri artık biyopsi tekrarlamak için birkaç ay beklemeye gerek olmadığını belirtmektedir (7).

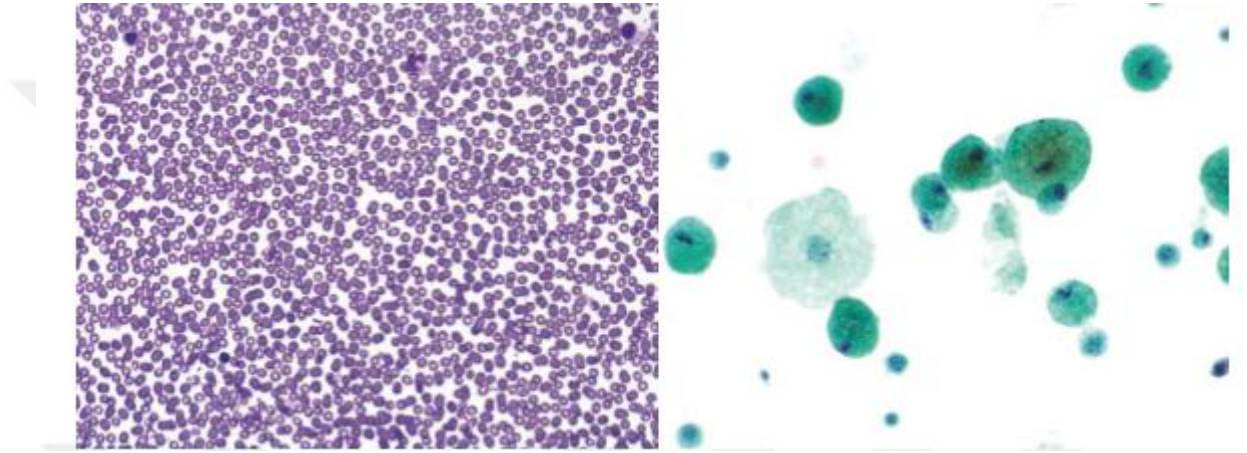
ATA 2015 kılavuzunda (7) ND sitolojili nodüller için şu öneriler mevcuttur;

- İlk İİAB sonucu ND sitolojili nodüllerde; USG rehberliğinde İİAB tekrarı ve eğer mümkünse yerinde sitolojik değerlendirme önerilir (Güçlü öneri, zayıf düzeyde kanıt).

- Tekrarlayan ND sonuçlarda eğer USG'de yüksek şüphe yoksa yakın izlem ya da tanısal tiroidektomi önerilir (Zayıf öneri, zayıf düzeyde kanıt) .

- USG’de yüksek şüpheli bulgular varsa, USG takibinde nodül büyüme göstermekteyse (iki doğrultuda %20’den fazla artış) ya da klinik risk faktörleri mevcutsa cerrahi önerilebilir (Zayıf öneri, zayıf düzeyde kanıt) .

Güncel kılavuzlarda ND sonuçların benign olarak kabul edilmemesi, mutlaka USG eşliğinde reaspirasyon yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca solid nodüllerde devam eden ND sonuçlar sonrasında cerrahi düşünülmelidir (80).



ŞEKİL 6- Non diagnostik sitoloji mikroskopik görünümü (81)

Benign Sitoloji

Adenomatöz veya multinodüler guatr nodülleri gösteren iyi huylu, normal tiroid dokusu, yaygın durumlar arasında adenomatöz nodüller, hashimoto tiroiditi ve subakut granümatöz tiroidit bulunur. Genel olarak benign sitolojili nodüllerde ileri tetkiklere ya da cerrahi uygulamalara gerek olmadığı kabul edilir.

Tüm benign sitolojili nodüllerde malignite oranı %0-3 dür (79).

Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA) veya Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon(ÖBFL)

İkna edici derecede iyi huylu olmayan lezyonlar için önerilir. ÖBA, Hürthle hücreli neoplazm olarak sınıflandırılmak için yeterli olmasa da, nükleer atipili lezyonları ve geniş onkositik değişiklikleri olan lezyonları gösterir. ÖBFL, birleşik bir mikrofoliküler ve makrofoliküler patern gösterir.

ÖBA/ ÖBFL vakalarının yalnızca küçük bir kısmı eksizyona uğradığından, yalnızca histolojik takibe dayalı malignite riskini değerlendirmek, seçim yanlışlığından dolayı malignite riskini olduğundan fazla tahmin eder: ÖBA/ ÖBFL nodülleri Benign ve ND nodüllerine çok benzer genellikle yalnızca şu durumlarda varsa rezeke edilir; Endişe verici klinik veya sonografik özellikler, anormal tekrar aspirasyon sonucu ve/veya anormal moleküler test sonucu. İyi huylu tekrar aspirasyonu ve/veya iyi huylu moleküler test sonucu olan ÖBA/ ÖBFL nodülleri (uygun şekilde) rezeke edilmeden kalır.

ÖBA/ ÖBFL aspiratlarının genel olarak düşük riskli doğası doğrulanmış olsa da, yeni veriler malignite riskinin başlangıçta tahmin edilenden daha yüksek olduğunu ve %10-30'a yakın olduğunu göstermektedir (79) .

ATA 2015 kılavuzunda ÖBA sitolojili nodüller için şu öneriler mevcuttur;

- ÖBA sitolojili nodüllerde, endişe uyandıran klinik ve USG özellikleri değerlendirildikten sonra cerrahi ya da takip kararı vermek yerine ileri incelemeler (İİAB tekrarı veya moleküler testler) uygulanabilir (Zayıf öneri, orta düzeyde kanıt) .
- Eğer İİAB tekrarı veya moleküler testler yapılmazsa veya sonuç vermezse, ÖBA sitolojili bir tiroid nodülünde klinik risk faktörleri, USG özellikleri ve hasta tercihleri de göz önünde tutularak takip veya tanısal tiroidektomi tercih edilebilir (Güçlü öneri, zayıf düzeyde kanıt)

Foliküler Neoplazm(FN) veya Foliküler Neoplazm için Şüpheli (FNŞ)

Mikrofoliküler veya hücreli adenomları içerir. İİAB nodülün yalnızca bir kısmını örneklediğinden, mikrofoliküler lezyonun iyi huylu mu yoksa kötü huylu mu olduğunu belirlemek için cerrahi eksizyon gerekir; mikrofoliküller tanımlanır, kolloid yoktur veya yetersizdir ve hücreler makrofoliküler nodüllerdekinden daha kalabalıktır (82).

FNŞ sitolojili nodüllerde malignite oranı %25-40 arasında değişebilir (79).

ATA 2015 kılavuzunda FNŞ sitolojili nodüller için şu öneriler mevcuttur;

- FNŞ sitolojili nodüllere yaklaşımda, tanısal tiroidektomi uzun zamandır standart yaklaşım olarak benimsenmiştir. Ancak, klinik ve USG bulguları göz önünde bulundurulduktan sonra, doğrudan cerrahi ile devam etmek yerine, moleküler testler malignite riski değerlendirmesinde ek veri olarak kullanılabilir. Klinik karar sürecinde hastanın aydınlatılmış onam sonrası tercihi ve fizibilite de göz önünde tutulmalıdır (Zayıf öneri, orta düzey kanıt).

- Eğer moleküler testler yapılmaz ya da sonuç vermezse, FNŞ sitolojili nodüle tanısal tiroidektomi uygulanması düşünülebilir (Güçlü öneri, zayıf düzeyde kanıt).

FN/FNŞ teşhisi konan bir hastanın önerilen tedavisi lezyonun cerrahi eksizyonudur, çoğunlukla hemitiroidektomi veya lobektomidir, ancak doğrudan cerrahiye geçmek yerine risk değerlendirmesini desteklemek için moleküler testler kullanılabilir (79).

Malignite için Şüpheli (MŞ)

Tiroid kanseri için kesin olmayan malignite özelliklerine sahip lezyonları içerir. MŞ sitolojili nodüllerde malignite oranı %50-75 iken cerrahi uygulanıp patolojik konfirmasyonu bulunan nodüllerde bu oran %53-97 arasında değişebilir (79).

ATA 2015 kılavuzunda MŞ sitolojili nodüller için şu öneriler mevcuttur;

- Eğer sitoloji sonucu primer karsinom açısından şüpheli olarak rapor edilirse klinik risk faktörleri, sonografik özellikler, hasta seçimi ve mutasyonel testlerin sonuçları göz önünde tutularak cerrahi yaklaşım malign sitolojideki gibi olmalıdır (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

- Eğer cerrahi yaklaşımı değiştirmesi bekleniyorsa, MŞ sitolojili nodüllerde klinik ve sonografik özellikler değerlendirildikten sonra BRAF için mutasyon testleri veya mutasyonel marker paneli taramaları (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ , vb.) yapılması düşünülebilir (Zayıf öneri, orta düzey kanıt)

Malign Sitoloji

Sitomorfolojik özellikler malignite için kesin olduğunda “malign” genel kategorisi kullanılır. Papiller kanserler için, mikroskopi buzlu cam sitoplazmalı, belirgin nükleollü ve intranükleer sitoplazmik inklüzyonlu büyük hücreleri gösterir. Medüller kanser, eksantrik olarak yer değiştirmiş çekirdekler ve genellikle bir gözyaşı damlası olarak yapılandırılmış hafif granüler sitoplazma gösteren dağınık hücreler gösterir. Anaplastik kanser, belirgin pleomorfizm, tuhaf dev hücreler ve iğsi hücreler gösterir.

Malign patolojiler İİAB’lerin yaklaşık %5’ini oluşturur (6). Malign patolojilerin %85’ini papiller tiroid kanserleri oluşturur (7).

2.6 TİROİD KANSERİ

Tiroid kanseri, tiroid parankimal hücrelerinden kaynaklanan bir malignitedir. Ölüm oranı son birkaç yılda sabit kalırken, insidansı dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Tiroid kanserinin klinik davranışı, yavaş ilerleyen tümörlerden yüksek ölüm oranlarına sahip oldukça agresif tümörlere kadar oldukça değişkendir. Bu nedenle, tiroid kanseri türlerinin ve yönetiminin tam olarak anlaşılması, hastaya uygun tedaviyi sağlamada büyük önem taşımaktadır. Tiroid kanseri, tiroid parankimal hücrelerinin malignitesidir. Tiroid parankimi iki ana hücre tipinden oluşur; diferansiye tiroid kanserine (DTK) yol açan tiroid foliküler hücreleridir. Medüller tiroid kanserine (MTK) yol açan parafoliküler veya C hücreleridir.

DTK, tüm tiroid malignitelerinin %90-95’ini oluşturan papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK) ve Hurthle hücre kanserini içerir. MTK yaklaşık %1-2’yi oluşturur ve anaplastik tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %1’den azını oluşturur (83). Tiroid kanserinin ailesel oluşumu, PTK ve FTK için yaklaşık %5 ve MTK için %15 ila %30’dur (84).

PTC - BRAF genindeki BRAF V600E mutant kinaza yol açan nokta mutasyonu, PTK (%29-69) ve PTK ile ilişkili anaplastik tiroid kanserine (%0 ila 12) yol açan en yaygın mutasyondur (85). RET-papiller tiroid kanserinin (RET/PTK) translokasyonu, PTK’nın yaklaşık %7’sinde meydana gelir (86). RAS proto-onkogenindeki mutasyonlar, foliküler varyant PTC’nin (FVPTC) %10-20’sinde

meydana gelir (84). Anaplastik tiroid kanseri vakalarının yaklaşık %50 ila 80'inde erken etkisizleştirici mutasyonlara ek olarak p53 tümör baskılayıcı genin etkisizleştirici mutasyonu tanımlanmıştır(87). DTK, otozomal dominant kalıtım yoluyla kalıtsal olabilir veya tümöre duyarlılık sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilir (88).

Kadın cinsiyet, ailede tiroid kanseri öyküsü ve çocukluk döneminde tiroid bezinin radyasyona maruz kalması DTK ile ilişkili başlıca risk faktörleridir (89). Tiroid Kanseri, tüm malignitelerin %1 ila %4'ünü temsil eder ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir. 3:1 civarında bir kadın üstünlüğüne sahiptir (90).

Küresel olarak tiroid kanseri insidansında istikrarlı bir artış olmuştur; özellikle, PTK tespiti son otuz yılda %240 arttı. İnsidanstaki bu artış her iki cinsiyette ve tüm ırklarda gözlenmiştir ve öncelikle tanısal görüntüleme oranındaki artan eğilime bağlı olduğu düşünülmektedir (91).

Hastaların öykülerinde de malignite ile ilgili olabilecek yönler; ses kısıklığı, disfaji, dispne veya Horner Sendromu gibi basınç semptomlarıyla birlikte nodülün boyutunda ani bir artışın yanı sıra ailede tiroid kanseri öyküsü, çocuklukta baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisini içerir. Boynun fizik muayenesinde nodülün sertliği, hareketsizliği ve boyun lenf nodlarının varlığı malignite şüphesini tetiklemeli ve ileri değerlendirmeye yol açmalıdır. Öte yandan, anaplastik tiroid kanseri, hızla büyüyen bir boyun kitlesi olarak ortaya çıkabilir. Bazı hastalar ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi yapısal semptomlarla başvurabilir (92).

İYİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

PAPİLLER TİROİD KANSERİ (PTK)

Papiller tiroid karsinomu, tiroid maligniteleri içerisinde en sık görülen tiptir. Pik yaptığı yaş grupları 3 ve 7.dekatlardır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (93). Metastaz oranı ile en az oranda metastaz yapan diferansiye tiroid kanseridir. Yapılan çalışmada papiller tiroid kanseri 1, 5, 10 ve 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97.5, %92.8, %89,5 ve %83,9 olarak bulunmuştur (94).

PTK radyasyon maruziyeti ile yakın ilişkilidir. Kanser riski maruz kalan radyasyon dozu ve yaşa bağlı olarak değişir. Papiller karsinomda, tiroid kapsül invazyonu, tümörün 2.5 cm'den büyük olması, hastanın 45 yaşının üzerinde olması, tall-cell varyant kötü prognoz göstergeleridir.

FOLİKÜLER TİROİD KANSERİ(FTK)

Tiroid karsinomlarının %20-25' ini oluşturur. Kadınlarda üç kat fazla görülür. 50 yaş civarında pik yapar (95). Foliküler tiroid kanseri tanısı ancak kapsüler veya vasküler invazyonun görülmesi ile konur. Bu özellik kanserin foliküler adenomdan ayrımını sağlar. Sonuç olarak, foliküler karsinom tanısı İİAB veya frozen kesit ile koyulamaz. Papiller tiroid kanserine göre daha agresif seyirlidir (96).

Foliküler tiroid karsinomda 5, 10 ve 20 yıllık sağkalım sırasıyla %85, %80 ve %76 olarak bulunmuştur. Yaş, tümör boyutu, uzak metastaz, ekstratiroidal yayılım ve histolojik tip toplam sağkalımı azaltan prognostik faktörlerdir. Foliküler tiroid karsinomun iki alt grubu; minimal invaziv ve invaziv tiptir. Birçok çalışmada minimal invaziv tipin çok daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (97). Papiller karsinomun aksine foliküler karsinom hematojen yayılımı severek öncelikle akciğer, karaciğer, kemik ve beyin olmak üzere visseral organlara metastaz yapar. Foliküler tiroid kanserlerinin sadece %10'unda lenf nodu metastazı görülür, buna karşın %30'unda akciğer ve kemik metastazları görülür (98).

Hürthle Hücreli Tiroid Kanser

Hürthle hücreli kanser, foliküler tiroid kanserinin bir alt tipi olarak görülebilir ve patolojik olarak çok sayıda onkosit içeren mitokondrilerin(hürthle hücreleri) bulunmasıyla tanınır. Mikroskopik tanı, foliküler karsinoma benzer şekilde kapsüler veya vasküler invazyonun görülmesi ile konur. İİAB veya frozen kesit ile tanı konamaz. Hürthle hücreli tiroid kanseri iyi diferansiye tiroid kanserleri arasında en sık uzak metastaz yapan tiptir. Hastalık süresince hastaların yaklaşık %34'ünde uzak metastaz gelişir. Aynı zamanda foliküler tiroid karsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda lenf nodu metastazı görülür (99).

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi rezeksiyon, hem PTK hem de FTK'nın ana tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir, ardından endike olduğunda radyoiyodin ablasyonu (RAI ablasyonu) ve tiroid hormonu ile baskılama tedavisi gelmektedir (7). Ameliyat öncesi boyun USG uygun cerrahi prosedüre karar vermede çok önemlidir. Cerrahi rezeksiyon, lenf nodu diseksiyonu olan veya olmayan hemitiroidektomi veya total tiroidektomi olabilir. Cerrahi seçimi tümör boyutuna, lenf nodu metastazının varlığına, tiroid dışı yayılımının varlığına, hastanın yaşına ve komorbid durumların varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda, boyunun ek olarak görüntülenmesi önerilir.

Çocukluk çağı baş ve boyun ışınlaması veya güçlü bir aile tiroid kanseri öyküsü gibi total tiroidektomi için açık endikasyonlar olmadıkça, ekstra tiroidal veya lenf nodu invazyonu olmaksızın tek taraflı DTK < 1 cm için bir tiroid lobektomisi tercih edilir. Ekstratiroidal veya lenfatik invazyon olmayan 1 ile 4 cm arasındaki tümör boyutları için, hasta tercihlerine ve risk faktörlerine bağlı olarak tercih edilen prosedür total tiroidektomi veya lobektomi olabilir. Bu karar, patoloji sonuçlarına bağlı olarak tamamlayıcı tiroidektomi gerekebileceğinin farkında olarak hasta tarafından verilmelidir. 4 cm'den büyük tümörler, tiroid dışı veya lenf nodu invazyonu olan tümörler için, yüksek multifokal karsinom riski olduğundan total tiroidektomi tercih edilen cerrahi prosedürdür. Ayrıca, bir tümör belirteci olarak tiroglobulin ile RAI ablasyonunu ve gelecekteki sürveyansı kolaylaştırmayı amaçlamaktadır.

Lenf nodu diseksiyonu kararı hasta bazında verilmelidir ve profilaktik lenf nodu diseksiyonunun kanıtlanmış sağkalım yararı hakkında hala birçok tartışma vardır. Ne olursa olsun, kanıtlanmış veya şüphelenilen PTK'sı olan tüm hastalar, olası nodal metastaz için hem merkezi hem de lateral boyun kapsamlı bir incelemesinden geçmelidir. Lateral boyun kompartmanlarına tiroidektomide rutin olarak girilmez ve lenfatik yayılma için bir endişe varsa ameliyat öncesi USG ve ardından İİAB ile değerlendirilmelidir.

Ameliyat Sonrası Risk Sınıflandırması

Özellikle RAI ablasyonu ile ek tedavi ihtiyacını belirlemek için ameliyat sonrası risk sınıflandırması yapılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan ATA risk sınıflandırma sistemi, hastalığın kalıcılığını veya tekrarını tahmin etmeye yardımcı olur (100). ATA sistemi, hastaları tümör boyutu, histolojik tip, vasküler veya lenf nodu tutulumu, lokal invazyon, uzak metastaz, tümör rezeksiyonunun kapsamı, ameliyat sonrası dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere klinikopatolojik bulgulara dayalı olarak düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırır (7).

Radyoyot (RAI) Ablasyon Tedavisi

Tiroidektomi sonrası RAI tedavisi, normal rezidüel tiroid dokusunun kalıntı ablasyonu için, subklinik mikrometastazlar için adjuvan tedavi olarak veya belirgin lokal veya uzak metastaz tedavisi olarak kullanılır. ATA risk sınıflandırma sistemine göre yüksek riskli ve seçilmiş bazı orta riskli hastalar RAI ablasyonundan fayda görecektir. RAI tedavisine aday olan hastalar, hücrelerin iyot tükenmesini sağlamak için tedaviden 1 ila 2 hafta önce düşük iyotlu bir diyet sürdürmelidir

Tiroid Hormon Bastırma Tedavisi

Ameliyattan sonra çoğu hastada TSH'yı baskılamak ve böylece potansiyel olarak tiroid kanseri büyümesini uyarmasını en aza indirmek için tiroid hormonu baskılama tedavisi önerilir. ATA yüksek riskli hastalar için hedef TSH 0,1m IU/litre'den fazla olmamalıdır

KÖTÜ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

Medüller Tiroid Kanseri (MTK)

Medüller tiroid kanseri tiroidin parafoliküler veya kalsitonin sekrete eden C hücrelerinden köken alır. Medüller tiroid kanserleri, ailesel kanser sendromları (MEN2A, MEN2B, ailesel medüller tiroid kanseri) ile ilişkili olduğundan, aile üyeleri RET mutasyonu açısından taranmalıdırlar (101). Lokal ve bölgesel metastazların rezeksiyonu ile total tiroidektomiye içeren cerrahi tedavi, MTK tedavisinin temel dayanağıdır. Doğrulanmış MTK'sı olan ve USG'de preoperatif

servikal lenf nodu metastazı kanıtı olmayan hastaların çoğunda, total tiroidektomi sırasında profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Doğrulanmış lateral zon nodal metastazı olan hastalara lateral kompartman diseksiyonu, santral boyun diseksiyonu ve total tiroidektomi yapılmalıdır. Serum kalsitonin, karsinoembriyonik antijen ve birlikte var olan hiperparatiroidizm ve feokromositoma için biyokimyasal testler yapılmalıdır. Hastalar seri kalsitonin seviyeleri, boyun USG ve fizik muayene ile uzun süreli izlenmelidir.

Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri %10'luk 5 yıllık sağkalım ile tiroid maligniteleri içinde en kötü prognoza sahiptir (102). Uygulanacak cerrahi endikasyonu hava yolunu açmaktır. Cerrahinin primer tedavide rolü kısıtlıdır. Anaplastik tiroid kanseri teşhisi konan hastalarda BRAF V600E mutasyon testi ve evrelemesi yapılır. Rezektabl hastalık cerrahi olarak çıkarılır, ardından BRAF V600E mutasyonları olan hastalarda spesifik BRAF kinaz inhibitörleri takip edilir. Diğer hastalar ameliyattan sonra hedefe yönelik radyasyon tedavisi ve sitotoksik kemoterapi alır. Bununla birlikte, hızlı ilerleyen seyri nedeniyle hastalarda ilk tanıda bile uzak metastazlar yaygındır ve trakea veya damar sistemine lokal invazyon meydana gelebilir ve bu da onu rezeke edilemez hale getirebilir. Bu kanserler için ölüm oranı %100'e yakındır ve bu tür yüksek riskli hastalarda palyasyon için konservatif cerrahi yaklaşım düşünülebilir.

TİROİD KANSERLERİNDE PROGNOZ

Tiroid kanserinin prognozu, tipine, tümör boyutuna, metastazın yaygınlığına, hastanın yaşına ve rezeksiyona uygunluğuna bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Genel olarak, prognoz iyidir, tüm yaş ve ırklardaki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %95'e kadardır, kötü prognostik faktörleri; büyük tümör boyutu, ekstra tiroidal uzantıların veya metastazların varlığı, ileri yaş, veya farklılaşmamış kanser gibi olumsuz tümör tipleridir (103).

KOMPLİKASYONLAR

Tedavi edilmeyen tiroid kanseri, hava yoluna, yemek borusuna veya yakınlardaki diğer nörovasküler yapılara lokal olarak invaziv olabilir. Uzak metastaz

en sık akciğer, kemik ve diğer yumuşak doku yapılarını tutar. Hem tiroid lobektomisi hem de total tiroidektomi, en yaygın rekürren laringeal siniri içeren, ses kısıklığına ve bilateral yaralanmalarla birlikte potansiyel olarak solunum yetmezliğine yol açan nörovasküler yaralanma potansiyeli taşır.

Tiroid kanserli bir hastanın yönetimi, hastanın nüks riskini ve ayrıca hasta tercihlerini (farklı tedavi stratejileri ve riskleri ve her birinin faydaları hakkında eğitim aldıktan sonra) dikkate alan oldukça kişiselleştirilmiş bir süreçtir. Tiroid hastalıkları cerrah, endokrinolog, patolog, radyolog ve muhtemelen onkoloğu içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan profesyonel bir ekip arasındaki yakın işbirliği gerektirir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ocak 2011 ve ocak 2020 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Tiroid USG kılavuzluğunda tiroid İİAB uygulanan ve sonucu tanısal olmayan (non diagnositik) hastalar dahil edildi. İİAB'leri ND olan hastalar retrospektif olarak hastanemiz otomasyon sisteminde taranarak incelendi. Hastaların klinik arşiv dosyaları, servis kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik verileri, İİAB'si yapılmadan önceki tiroid fonksiyon testleri, tiroid ilaç kullanımı, tiroid nodül sayısı, en büyük nodülün çapı, nodülün sağ veya sol lobda yerleşimi, nodülün solid-kistik özelliği, mikrokalsifikasyon varlığı, servikal lenfadenopati varlığı, toplam biyopsi sayısı, biyopsiler arası süre, tekrarlayan biyopsi sonuçları, ameliyat olup olmadığı, ameliyat patolojisi, tiroid cerrahi öyküsü, boyun radyoterapi öyküsü, ayrı ayrı belirlenerek bir veri tabanı oluşturuldu. Verileri eksik olan veya verilerine ulaşılamayan hastalar, USG'si mevcut olmayan hastalar, İİAB'si USG eşliğinde olmayan kor biyopsiler, 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İİAB uygulanan hastaların tümüne işlem öncesi FT4 ve TSH'ı içeren tiroid fonksiyon testleri ve tiroid USG'si yapıldı. Nodül saptanan hastalara Hitachi -HA710 (renkli dopler fonksiyon özellikli) kullanılarak USG eşliğinde İİAB yapıldı. Hasta sırtüstü muayene masasına yatırılarak hastanın boynu arkadan desteklenerek baş ekstansiyon durumuna getirildi. Cilt %95 alkolle veya polivinil iyodin ile temizlendi. Ponksiyon için 22-24 numara iğne ile tercihen 10 cclik enjektör kullanıldı. Lokal anestezi rutin olarak kullanılmadı. Enjektöre 1-2 cc hava çekildikten sonra bir elin iki parmağı ile nodül tespit edilip diğer el ile enjektör ucu nodül içine sokuldu. Aspirasyon yapıp piston serbest bırakıldı. Aspirasyon materyali hızlıca lam üzerine püskürtülerek yayıldı. %95 alkol ile tespit edilen materyal sitopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Multiple nodül olan hastalarda baskın ve radyolojik olarak kuşkulu nodüllerden biyopsi alındı.

Merkezimizde USG kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsileri, >100/yıl gerçekleştiren deneyimli genel cerrahlar ve endokrinologlar tarafından gerçekleştirildi ve güncel kaynaklar ışığında örneğin tatmin edici olarak kabul edilebilmesi için, iki ayrı aspirasyona dayalı olarak iki yaymada en az altı adet 10 epitel hücre kümesinin bulunması sağlandı. Smearler Beshesda Tiroid Sitoloji

Sınıflamasına göre değerlendirildi (104). Gönderilen materyalin sitopatolojik değerlendirmesi yapılabilmesi için aranan şartlar; her sahada en az 5-6 tiroisit kümesi ve her kümede 10-15 hücre görülebilmesi, tiroisit çekirdeğinin birim olarak alınıp eritrosit veya lenfosit çapı ile karşılaştırılmasına olanak vermesi, çekirdek sınırları, kromatin özellikleri, çekirdek stoplazma oranları, kolloid, kalsifikasyon, nükleer inklüzyon, çekirdek stoplazma oranlarının belirlenmesine yetecek miktarda olmasıdır. İİAB'si, çok az sayıda veya hiç foliküler hücre görülememesi ya da görülebilen hücreler ile yorum yapmak mümkün olmadığında ND olarak kabul edildi.

Çalışmada, belirlenen süre içerisinde İİAB yapılan 4140 hasta retrospektif olarak incelendi. 2805 hastanın sitoloji sonucu benign, 167 hastanın sitoloji sonucu foliküler lezyon, 79 hastanın sitoloji sonucu malign ve 989 hastanın sitoloji sonucu ND olduğu belirlendi. İİAB sitoloji sonucu ND gelen 989 hastanın 143 ünün dosya kayıtlarında eksiklikler olması, sistemde kayıtlı tiroid USG sonucu bulunmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Takipli 846 hastanın retrospektif dosya ve arşiv kayıtları incelendi. İİAB sitoloji sonucu ND olan 846 takipli hastanın 338 tanesine tek, 508 tanesine 2 ve üzeri İİAB yapıldı. Tek biyopsi uygulanan 338 hastanın 16 tanesi ameliyat edildi. Ameliyat edilen 16 hastanın 11 tanesinin ameliyat patoloji sonucu benign, 5 tanesinin malign olarak sonuçlandı. İki ve üzeri İİAB yapılan 508 hastanın 98 tanesi ameliyat edildi. Bu hastaların 80 tanesinin ameliyat patoloji sonucu benign, 18 tanesinin ameliyat patoloji sonucu malign olarak sonuçlandı.

İİAB sonucu ND gelen ve takipli 846 hastadan 2. defa İİAB yapılan 508 hastanın; 206 tanesinin sitoloji sonucu tekrar ND, 253 tanesinin benign, 6 tanesinin malign, 26 tanesinin önemi belirsiz atipi ve 17 tanesinin foliküler neoplazi olduğu görüldü. Tekrar İİAB yapılan 508 hastanın 191 ine 3. defa İİAB yapıldı. 3. defa İİAB yapılan hastaların 57 tanesinin sitoloji sonucu ND, 106 tanesinin benign, 7 tanesinin malign, 15 tanesinin önemi belirsiz atipi, 6 tanesinin foliküler neoplazi olduğu görüldü.

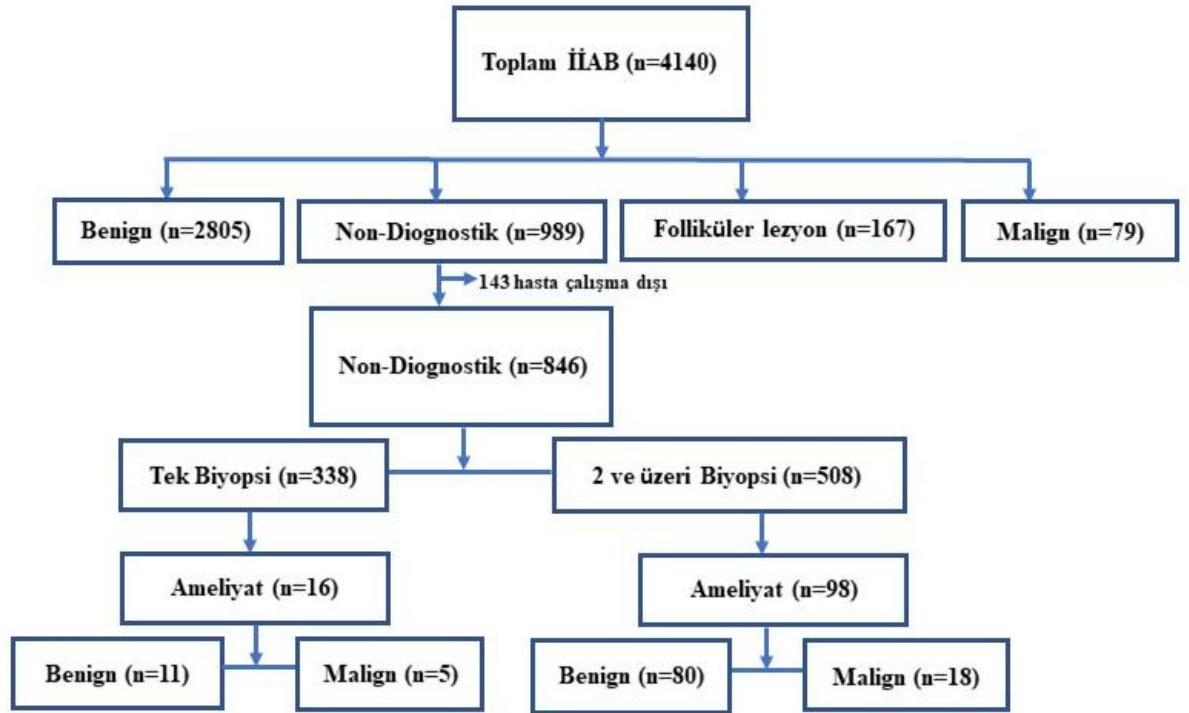
Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 22-KAEK-048 numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin frekans dağılımları sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri veri normal dağılımına bağlı olarak ortalama±standart sapma veya medyan (min-max) kullanılarak raporlandı. Sayısal verilerin normal dağılım sınaması ShapiroWilk ve KolmogorovSmirnov normal dağılım testleri ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki oran karşılaştırmaları ve ilişki araştırmaları için Çapraz tablo gözelerindeki örneklem büyüklüklerine bağlı olarak Ki-kare testi veya Fisherexact testi kullanıldı. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonucunda belirlenen malign tanısında etkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çoklu lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çoklu lojistik regresyon analizinde son modelde anlamlı bulunan tüm parametreler için odds oranları ve %95 güven aralıkları raporlandı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

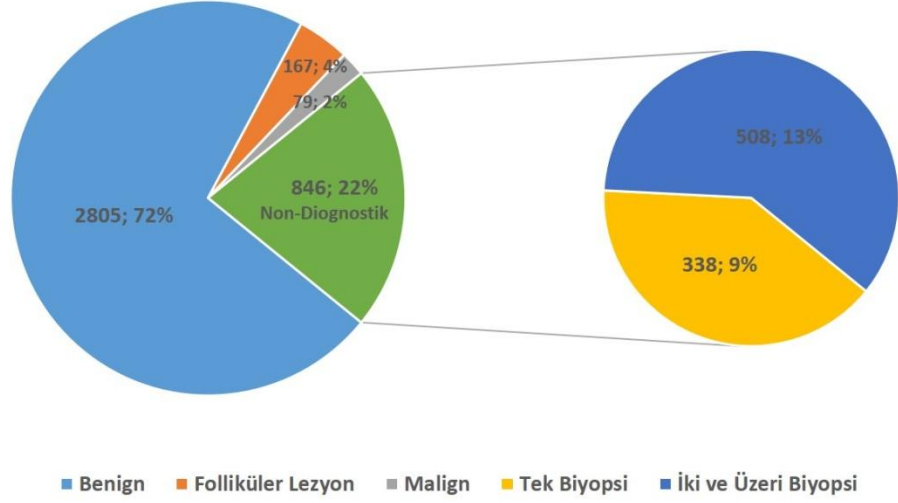
Analiz edilen İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonuçlarına ilişkin toplam 4140 hasta verisinin 2805'ine Benign, 989'una Non-diagnostik, 167'sine Folliküler lezyon ve 79'una Malign tanısı konulmuştu. Çalışmamızda non-diagnostik tanısı alan 989 hasta verisi istatistiksel olarak analiz edildi. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonuçlarına ilişkin akış diyagramı Şekil 7'de sunuldu.



Şekil 7 - İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonuçlarına ilişkin akış diyagramı

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi genel dağılımını gösteren daire grafiği Şekil 2'de sunuldu.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi



Şekil 8. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi genel dağılımını gösteren daire grafiği

İİAB'nin tanısal sonucu olmayan (non-diagnostik) hasta özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 1 'de sunuldu.

Tablo1. İİAB'nin tanısal sonucu olmayan (non-diagnostik) hasta özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

		Ortalama±SS	Medyan (min-max)
Yaş		52.41±12.78	54 (18 - 85)
TSH		1.75±2.14	1.2 (0.005 - 27.2)
T4		1.24±0.26	1.22 (0.36 - 3.42)
Max nodül boyutu		20.23±10.24	17.75 (8 - 90)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	196	23.2
	Kadın	650	76.8
Tiroid fonksiyonu	Ötiroid	719	85
	Hipotiroid	87	10,3
	Hipertiroid	40	4,7
Tiroid ilaç kullanımı	Yok	647	76,5
	Var	199	23,5
Nodül sayısı	Multiple	644	76,1
	Tek nodül	202	23,9
Sağ	Yok	156	18,4
	Var	690	81,6
Sol	Yok	199	23,5
	Var	647	76,5
Solid	Yok	64	7,6
	Var	782	92,4
Kist	Yok	672	79,4
	%100 kist	15	1,8
	%50 den fazla sayıda kist	62	7,3
	%50 den az sayıda kist	97	11,5
Mikrokalsifikasyon	Yok	641	75,8
	Var	205	24,2
Servikal lap varlığı	Yok	789	93,3
	Var (reaktif lenf nodu)	57	6,7

İİAB'nin tanısal sonucu olmayan (non-diagnostik) hastaların biyopsi sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2. İİAB'nin tanısal sonucu olmayan (non-diagnostik) hastaların biyopsi sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistiklerin devamı

		n	%
Toplam biyopsi sayısı	Tek biyopsi yapılmış	338	40
	2 ve üzerinde biyopsi yapılmış	508	60
Biyopsiler arası süre	3 aydan az	264	31,2
	3 aydan fazla	244	28,8
	Tek biyopsi yapılanlar	338	40
2. Biyopsi	Yok	338	40
	Var	508	60
2. Biyopsi sonucu	Yok	338	40
	Non-diagnostik	206	24,3
	Benign	253	29,9
	Malign	6	0,7
	Diğerleri	43	5,1
3. Biyopsi	Yok	655	77,4
	Var	191	22,6
3. Biyopsi sonucu	Yok	655	77,4
	Non-diagnostik	57	6,7
	Benign	106	12,5
	Malign	7	0,8
	Diğerleri	21	2,5
Ameliyat patoloji	Ameliyat yok	732	86,5
	Benign	91	10,8
	Malign	23	2,7
Tiroid cerrahi öyküsü	Yok	738	87,2
	Var	108	12,8
Boyun radyoterapi öyküsü	Yok	839	99,2
	Var	7	0,8

Biyopsiler arası süreye göre 2. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 3'te sunuldu. Biyopsiler arası süreler göre 2. Biyopsi sonuçlarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($P=0,017$; Tablo 3).

Tablo 3. Biyopsiler arası süreye göre 2. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılması

		2. Biyopsi Sonucu				Toplam	P değeri
		Non-diagnostik	Benign	Malign	Diğerleri		
Biyopsiler Arası Süre	3 aydan az	n 95	138	6	25	264	0,017^a
		%36	52,3	2,3	9,5	100	
	3 aydan fazla	n 111	115	0	18	244	
		%45,5	47,1	0	7,4	100	
Toplam		n 206	253	6	43	508	
		%40,6	49,8	1,2	8,5	100	

^aFisherexact test

Biyopsiler arası süreye göre 3. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 4'te sunuldu. Biyopsiler arası süreler göre 3. Biyopsi sonuçları istatistiksel olarak benzer dağılmakta idi ($P=0,277$; Tablo 4).

Tablo 4. Biyopsiler arası süreye göre 3. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılması

		3. Biyopsi Sonucu				Toplam	P değeri
		Non-diagnostik	Benign	Malign	Diğerleri		
Biyopsiler Arası Süre	3 aydan az	n 22	37	5	9	73	0,277 ^a
		%30,1	50,7	6,8	12,3	100	
	3 aydan fazla	n 35	69	2	12	118	
		%29,7	58,5	1,7	10,2	100	
Toplam		n 57	106	7	21	191	
		%29,8	55,5	3,7	11	100	

^aFisherexact test

2. ve 3. Biyopsilerde malign belirleme oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 5'te sunuldu. 2. Biyopsi sonucunda %1,2 (n=6) ve 3. Biyopsi sonucunda %3,7 (n=7) malign tanısı konulmuştu. Her iki biyopside malign yakalama oranları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($P=0,053$).

Tablo 5. 2. ve 3. Biyopsilerde malign belirleme oranlarının karşılaştırılması

	Malign	Diğer	Toplam	P değeri
2. Biyopsi	6 (%1,2)	502 (%98,8)	508 (%100)	0.053
3. Biyopsi	7 (%3,7)	184 (%96,3)	191 (%100)	

^aFisherexact test

İİAB sonucunda belirlenen malign tanısında (n=23 malign, n=823 normal) etkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçlarına ilişkin istatistiksel bulgular odds oranları ve %95 güven aralıkları ile birlikte Tablo 6'da sunuldu. Tek değişkenli (Univariate) modelde cinsiyet, max nodül boyutu ve TSH malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Sırasıyla $P=0,869$; $P=0,213$; $P=0,606$; Tablo 6). T4, yaş ve mikrokalsifikasyon ise malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla $P<0,001$; $P=0,001$; $P<0,001$; Tablo 6). Tiroid fonksiyonunda ise, hipotiroid grubu ötiroid grubuna göre anlamlı iken, hipertiroid grubu ötiroid grubuna göre anlamsız idi ($P<0,001$; $P=0,121$; Tablo 6). Tek değişkenli modelde anlamsız bulunan parametreler çok değişkenli modele dahil edilmedi. Anlamlı bulunan parametreler ile gerçekleştirilen çok değişkenli model sonuçlarına göre T4, yaş, tiroid fonksiyonu (hipotiroid-ötiroid) ve mikrokalsifikasyon malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla $P=0,003$; $P<0,001$; $P=0,031$; $P<0,001$; Tablo 6). Odds oranı (OR, %95 Güven Aralığı) tiroid fonksiyonu (Hipotiroid-Ötiroid) için 3,68(1,12 - 12,02), mikrokalsifikasyon için 11,7 (3,5 - 39,11) olarak hesaplandı (Tablo 6). Yaş ve T4'ün ise malignite üzerinde koruyucu etkisi belirlendi (Sırasıyla OR: 0,92(0,88 - 0,96); OR: 0,044 (0,005-0,356)).

Tablo 6. Malignite için etkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçlarına ilişkin istatistiksel bulgular

Parametreler	Referans kategori	Tek değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		Çoklu Lojistik Regresyon Analizi	
		P değeri	Odds oranı (%95 güven aralığı)	P değeri	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Cinsiyet	K- E	0,869	1,08 (0,39 - 2,96)	-	-
Max Nodül Boyutu		0,213	1,02 (0,98 - 1,05)	-	-
TSH		0,606	0,93 (0,72 - 1,21)	-	-
T4		<0,001*	0,009 (0,001 - 0,059)	0,003*	0,044 (0,005-0,356)
Yaş		0,001*	0,94 (0,91 -0,97)	<0,001*	0,92 (0,88-0,96)
Tiroid Fonksiyonu	Hipotiroid	-			
	Ötiroid	<0,001*	8,35 (3,43 - 20,31)	0,031*	3,68 (1,12 – 12,02)
	Hipertiroid	-			
	Ötiroid	0,121	3,38 (0,72 - 15,82)	0,641	-
Mikrokalsifikasyon	Var -Yok	<0,001*	16,26 (5,46 - 48,41)	<0,001*	11,7 (3,5- 39,11)

Nagelkerke R Square: 0,471

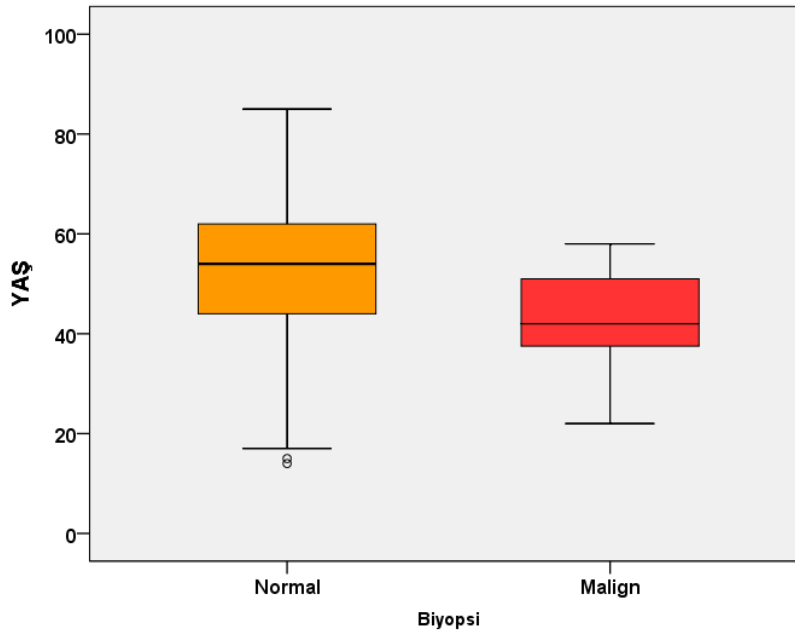
Sınıflandırma Başarısı: %98

Çoklu Lojistik regresyon modelinin sınıflandırma başarısına ilişkin oranlar Tablo 7’de gösterildi. Kurulan çoklu lojistik regresyon modeli ile biyopsi sonucu normal olan 823 hastanın 821’i ve Biyopsi sonucu malign olan 23 hastanın 8’i doğru tahmin edilmiştir. Duyarlılık %34,8 (%17,1 - %57,2) ve seçicilik %99,7 (%99 - %99,9) olarak hesaplandı.

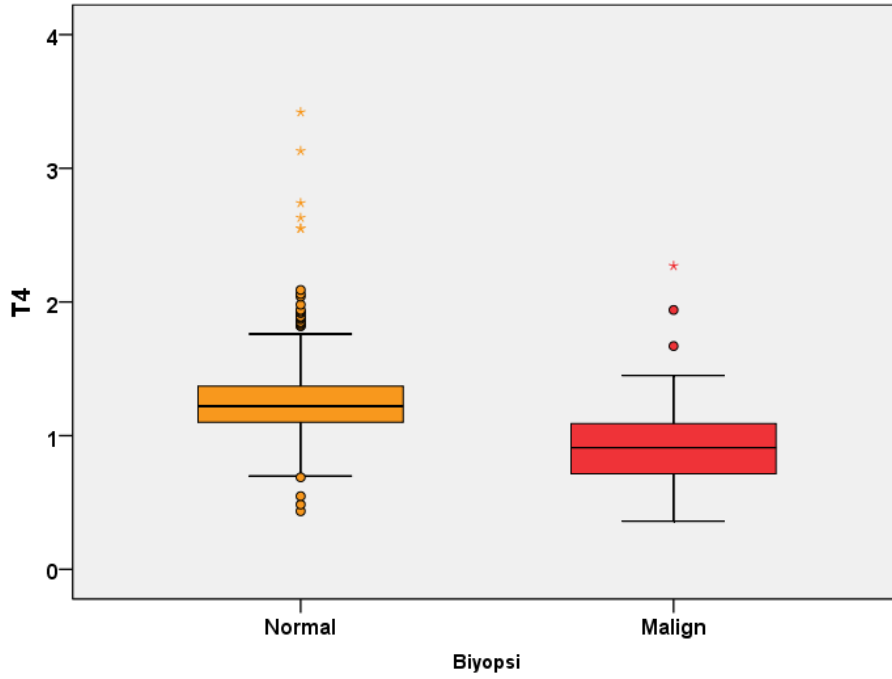
Tablo 7.Çoklu Lojistik regresyon sınıflandırma başarısına ilişkin oranlar

Gözlenen		Tahmin		
		Biyopsi sonucu		Doğru sınıflama yüzdeleri
		Normal	Malign	
Biyopsi sonucu	Normal	821	2	99,8
	Malign	15	8	34,8
Toplam başarı yüzdesi				98

Biyopsi tanısı normal ve malign olan hastaların yaş ve T4 dağılımları Şekil 9 ve Şekil 10'da gösterildi.

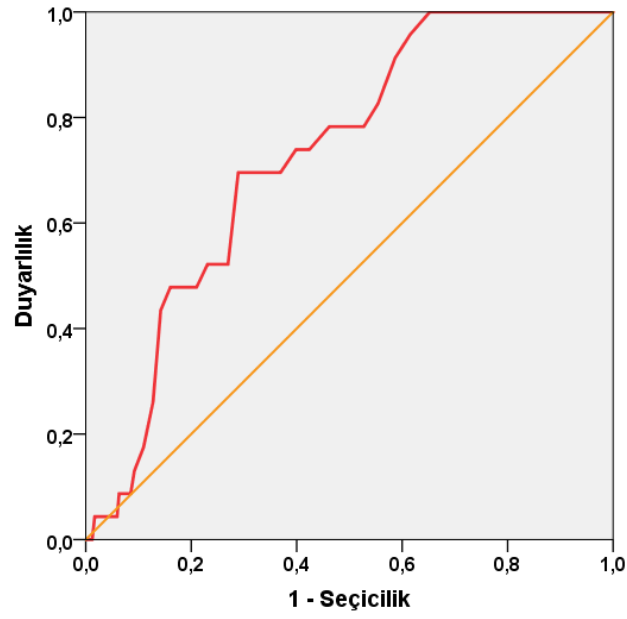


Şekil 9. Biyopsi tanısı normal ve malign olan hastaların yaşlarının dağılımları



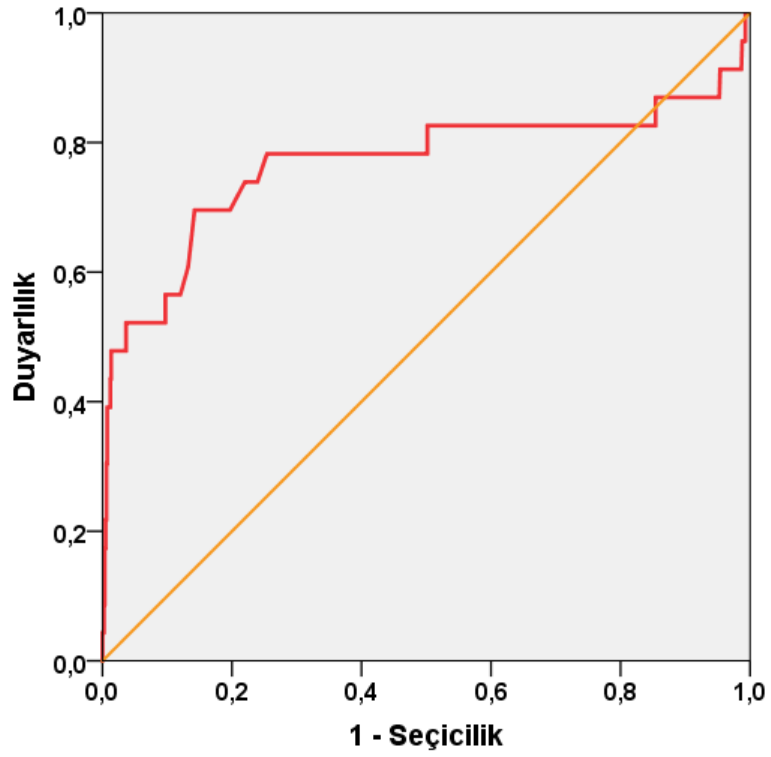
Şekil 10. Biyopsi tanısı normal ve malign olan hastaların T4 değerlerinin dağılımları

Yaş ve T4 parametrelerinin malignite öngörüsünde başarısını belirlemek için ROC analizi yapıldı ve Youden indeksi ile en iyi kesim noktası belirlendi. Malignite tahmininde Yaş için ROC eğrisi Şekil 11’de gösterildi. Malignite tahmininde Yaş için ROC eğri altındaki alan 0,727 (0,646 – 0,808) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). En iyi kesim noktası 45,5 idi (Duyarlılık %69,6 ve Seçicilik %71,1).



Şekil 11. Malignite tahmininde Yaş için ROC eğrisi

Malignite tahmininde T4 için ROC eğrisi Şekil 12’de gösterildi. Malignite tahmininde T4 için ROC eğri altındaki alan 0,768 (0,625 – 0,910) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). En iyi kesim noktası 1,035 idi (Duyarlılık %69,6 ve Seçicilik %85,8).



Şekil 12. Malignite tahmininde T4 için ROC eğrisi

Çalışmamıza dahil edilen sitoloji tanısı ND olan 846 hastadan 114 (% 13,4)'ü ameliyat edildi. Ameliyat edilen 114 hastanın 23 (% 20.1) tanesinin patoloji sonucu malign idi. Sitopatolojisi malign sonuçlanan 23 hastanın 20 tanesi(%86,9)'nin cerrahi patolojisi papiller karsinom, 1 (% 4,3) tanesinin foliküler karsinom, 1 (% 4,3) tanesinin hurtle hücreli neoplazi ve 1 (% 4,3) tanesinin de anaplastik karsinom idi.

5.TARTIŞMA

Tiroid nodülleri günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Nodüllerin % 5-10'unda görülen maligniteden dolayı takibi ve tedavisinin düzenlenmesi önemlidir (1). Tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmek için en doğru ve uygun maliyetli yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB). Düşük komplikasyon oranı, kısa zamanda doğru sonuç veren bir yöntem olması, İİAB'sini tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercih yapmıştır (105).

ATA kılavuzunda, Bethesda Sistemine göre sınıflandırılan geniş hasta serilerinde, ND örnekler tüm İİAB örneklerinin %2-16'sını oluşturmaktadır (7). Buna rağmen, USG kılavuzluğundaki İİAB'lerin ND oranı, çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermekte olup, oranlar sitoloji çalışmalarında %0,6 (106) ile %43.1(107) arasında değişmektedir.

Bizim çalışmamızda bu ND İİAB oranı %23,8 olarak bulundu. Bu oran ATA kılavuzunda belirtilen oranın üzerinde olmasına rağmen literatürdeki geniş aralık içerisinde. Bu sonucu etkileyebilecek birçok faktör olduğunu düşünüyoruz. Bunlardan ilki; çalışmamızdaki hasta İİAB'lerinin birden fazla sitopatolog tarafından incelenmesidir. Aynı bölümdeki sitopatologlar arasında ND İİAB sonucu için önemli farklılıklar olabilir. İkinci ise, farklı klinisyenler (genel cerrahlar, endokrinologlar) tarafından yapılan biyopsilerdir. Literatürde bununla ilgili çok sayıda çalışma vardır. Lee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tiroid İİAB'sinin örnek yeterliliğini, cerrahların ve patoloğların beceri ve deneyimine, örnek hazırlama tekniklerine ve lezyonların doğasına bağladılar (108). Retrospektif olarak değerlendirilen başka bir çalışmada yine ND İİAB oranının yüksek olmasının nedenleri arasında hatalı aspirasyon tekniği, hatalı preparat hazırlama, deneyimsiz sitopatolog tarafından hatalı raporlama, sitomorfolojik olarak örtüşen özellikler olduğunu belirtmişlerdir (4).

Tiroid İİAB'nin etkinlik oranını artıran başka bir yöntem, örneklerin bir sitopatolog tarafından yerinde hızlı bir şekilde yeterlilik değerlendirmesidir ve yetersiz materyal olması durumunda derhal yeniden biyopsi yapılabilir (106). Simsek ve arkadaşları, 204 hasta üzerinde yapılan prospektif randomize bir çalışmada, anında yerinde değerlendirmenin, tiroid ND İİAB oranını, normal biyopsi

ile karşılaştırıldığında %2'ye karşı %15,7 ile önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir (110). Ceresini ve arkadaşları, USG rehberliği, aspirasyonsuz teknik ve örneklerin yerinde incelemesini birleştirerek %0.6 gibi etkileyici bir ND İİAB oranı elde etmişlerdir (106).

Tiroid çekirdek iğne biyopsisi (TÇİB), ND İİAB oranını azaltan başka bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. İİAB ve TÇİB'nin tanısal verimini karşılaştıran onbir çalışmayı içeren bir meta-analiz, daha önce İİAB'si ND olan nodüllerde TÇİB'nin önemli ölçüde daha yüksek tanısal etkinliğini göstermiştir (111). Çalışmaya göre, TÇİB kullanarak ND bir sonuç elde etme olasılığı neredeyse dört kat daha düşüktür ve gereksiz tiroidektomi miktarını azaltabilir (111).

Çalışmamızda, literatüre göre yüksek olan ND İİAB oranlarının, örneklerin bir sitopatolog tarafından yerinde hızlı bir şekilde yeterlilik değerlendirmesi yapılması, yetersiz materyal olması durumunda derhal yeniden biyopsi yapılarak incelenmesi ve TÇİB seçeneği kullanılarak azaltılabileceğini düşünüyoruz.

Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi 2017 ye göre ND sitoloji malignite riski %5-10 olarak belirtilmiştir (79). Ancak bu oran Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sisteminin önceki versiyonunda %1-4 risk aralığı içindedir (8). ATA kılavuzuna göre, ND sitoloji yorumuna sahip nodüllerin çoğu iyi huyludur. Başlangıçta ND tüm örnekler arasında malignite sıklığı %2-4 ve sonunda rezeke edilen ND örnekler arasında %9-32 dir (7). Mayo klinikde yapılan bir çalışmada Espinosa ve arkadaşları başlangıçta ND İİAB'si olan tiroid nodüllerinde malignite riskini ve kanserle ilişkili faktörleri değerlendirdi. Tiroid kanseri prevalansı, başlangıçta ND İİAB'si olan nodüller için %3 (15/495) idi (112).

Çalışmamızda, başlangıçta ND İİAB'si olan tiroid nodüllerinde malignite oranımız %2,7 (23/846) idi. Çalışmamıza dahil edilen sitoloji tanısı ND olan 846 hastadan 114 (% 13,4)'ü ameliyat edildi. Ameliyat edilen 114 hastanın 23 (% 20.1) tanesinin patoloji sonucu maligndi. Bu oranlar, ATA kılavuzu ve literatür sonuçlarıyla benzerdi.

Çalışmamızda planladığımız gibi birkaç çalışmada da yazarlar bu oranı baz aldılar. Örneğin; Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik olarak şüpheli nodüllerin erken cerrahi rezeksiyona uğrama olasılığının daha yüksek olduğu düşünüldüğünde, malignite oranını toplam İİAB vakası sayısına göre hesaplamanın

mantıklı olduğunu bildirdiler (113). Hryhorczuk ve arkadaşları, benzer bir tiroid malignite prevalansı bildirmiştir: tanısal olmayan sitolojiye sahip nodüllerde malignite oranı %2 (5/256) olarak bulmuşlardır (114). Bu çalışmaya tekrar İİAB olan ve biyopsi tekrarı olmayan ancak klinik ve görüntüleme takibi yapılan hastalar dahil edildi. Bu nedenle, sonuçlar bizim çalışmadakilerle karşılaştırılabilir (114). Diğer birçok çalışma öncelikle eksize edilmiş ve nihai bir cerrahi patolojiye sahip nodüllere bakmıştır (115). Nihai cerrahi patoloji baz alınarak yapılan bir başka çalışmada Arpacı ve arkadaşlar ND İİAB'si olan ve son olarak cerrahi rezeksiyon uygulanan 75 hasta dahil edilmiş. Yetmiş beş hastanın histopatolojik sonuçlarında malignite oranı %24 (n=18) sonuçlanmıştır (116). Mayo Clinic'ten Chow ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ND İİAB'nin malignitesi %37 idi (117) .

Çoğu çalışma sadece ameliyat olan hastaların sonuçlarına dayanarak malignite riskini tahmin ediyor. Bu durumda ND İİAB'li tiroid nodüllerinde tiroid kanseri riskinin fazla tahmin edilmesi olasıdır. Bu anlamda yapılan çalışmaların yüksek seçim yanlılığı riski altında olduğunu ve ND İİAB malignite risk hesaplamasında başlangıçta tanısal olmayan İİAB'si olan nodüller için hesaplanmasının daha objektif olduğunu düşünüyoruz .

Çalışmamızda biyopsiler arası süreye göre 2. Biyopsi dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular anlamlı idi ($P=0,017$; Tablo 3). İİAB sonucu ND gelen hastaların 2. defa İİAB yapılırken 3 ay beklenmeyen grupta malignite oranı 3 ay ve daha fazla beklenen gruba göre anlamlı bulundu ($P=0,017$). Tekrarlayan biyopsilerde malign belirleme oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel bulgular çalışmamızda anlamlı değildi ($P=0,053$). 2. Biyopsi sonucunda %1,2 (n=6) ve 3. Biyopsi sonucunda %3,7 (n=7) malign tanısı konulmuştu.

ATA tiroid nodülleri ve diferansiye tiroid kanserli hastaların tedavisine yönelik kılavuzları, tanısal olmayan tiroid İİAB sonuçlarının ardından tekrar İİAB yapılmasını önermektedir (7). İİAB süreleri arasında bekleme süresi literatürde halen tartışmalı bir konudur. ND tanıları için tekrarlanan İİAB'nin ideal zamanlaması objektif olarak belirlenmemiştir ve onarıcı hücrel atipiyi önlemek için en az 3 ay beklenmesi önerilmiştir (54). Benzer şekilde, State of Science Konferansı'nın bir özeti olarak İİAB sonrası onarıcı hücrel atipiyi önlemek için tekrar bir İİAB gerçekleştirmeden önce en az 3 ay beklemeyi önermektedir (118).

Buna rağmen Klaudia Ziemiańska ve arkadaşları biyopsiler arasındaki süre ile ilgili çalışmalarında tekrarlanan biyopsiler arasındaki aralığın tanısal çıktıyı değiştirmediğini gösterdiler ($p = 0.29$) (105). Lubitz ve arkadaşları ND numuneleri için bir İİAB tekrarlamaadan önce önerilen 3 aylık bekleme süresinin gerekli olup olmadığını ve belirli klinik veya radyografik özelliklerin yönetimi etkileyip etkilemediğini ile ilgili çalışmada hastaların % 63'üne 3 aydan önce biyopsi yapıldı ve tekrar İİAB'nin zamanlamasına dayalı olarak tekrarlanan bir İİAB'de tanısal verimde veya patolojik sonuçlarda önemli bir farklılık bulamadılar (119). Ahmed Deniwar ve arkadaşları da doğru bir teşhis sonucu elde etmek için önerilen 3 aylık bekleme süresinin gerekli olup olmadığını ve 3 aydan daha erken biyopsi tekrarı yapılan hastalarda yanlış pozitiflik görülüp görülmediğini belirlemeye yönelik çalışmalarında ilk biyopsiden 3 ay önce veya sonra olsun, tekrarlanan İİAB arasındaki zamanlama ile ilgili tanısal bir sonuç elde etmede anlamlı bir istatistiksel fark olmadığını göstermişlerdir ($P= 0.117$) (120).

Çalışmamızda erken biyopsinin bariz bir dezavantajını görmediğimiz için tekrar İİAB'nin zamanlamasının klinisyen ve hasta tercihine dayanabileceğini düşünüyoruz. Şüpheli tiroid nodülleri olan hastalara bu nedenle 3 ay beklemek yerine gerektiğinde tekrar İİAB yapılabilir. Kısaltılmış biyopsi aralığı, iyi huylu nodülleri olan hastalarda stresi hafifletecek ve malignitesi olan hastalarda cerrahi müdahaleyi hızlandıracaktır.

Literatürde ilk İİAB sonucu ND olan hastalar üzerinde yapılan birçok çalışmada, yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyonu, tek veya çoklu nodül varlığı ile malignite sıklığı arasında ilişki görülmemiştir (121,122). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda T4, yaş, hipotiroid tiroid fonksiyonu ve mikrokalsifikasyon malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla $P=0,003$; $P<0,001$; $P=0,031$; $P<0,001$; Tablo 6).

Tiroid uyarıcı hormonun (TSH) tiroid malignitesinin büyümesini veya gelişimini uyardığı ve yüksek serum TSH'nin hem tiroid kanseri insidansı hem de ileri tümör evresi ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (123). Buna rağmen İngilizce literatür taramamızda İİAB sonucu ND olan hastalarda T4 ile malignite arasında ilişki bulunan çalışmaya rastlayamadık. Bizim çalışmamızda İİAB sonucu ND olan hastalarda T4 değeri azaldıkça malignite riskinin arttığını gördük. (OR: 0,92(0,88 -

0,96); Malignite tahmininde T4 için ROC eğrisi Şekil 6'da gösterildi. Malignite tahmininde T4 için ROC eğri altındaki alan 0,768 (0,625 – 0,910) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). En iyi kesim noktası 1,035 idi (Duyarlılık %69,6 ve Seçicilik %85,8).

Çalışmamızda T4 ile paralel şekilde ND İİAB olan hasta popülasyonumuzda Hipotiroidi Tiroid Fonksiyonu malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,031$; Tablo 6). İİAB sonucu ND olan hastalardan hipotiroidik olanların malignite oranı daha yüksek bulundu.

Yine T4 ile benzer şekilde düşük yaş faktörünün de İİAB sonucu ND olan hastalarda malignite ilişkisi belirlendi (OR: 0,044 (0,005-0,356)). ROC analizi yapıldı ve Youden indeksi ile en iyi kesim noktası belirlendi. Malignite tahmininde Yaş için ROC eğrisi Şekil 5'te gösterildi. Malignite tahmininde yaş için ROC eğri altındaki alan 0,727 (0,646 – 0,808) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). En iyi kesim noktası 45,5 idi (Duyarlılık %69,6 ve Seçicilik %71,1). Yaş ile yapılan birkaç çalışmada bizim çalışmamızla benzer özellikte anlamlı bulgular mevcuttu; Ana E. Espinosa De Ycaza ve arkadaşları tarafından Mayo klinikte yapılan çalışmada, yaş analiz edildiğinde, benign ve malign nodülleri olan hastalar arasında anlamlı farklılık bulundu. Tiroid kanserli hastalar, her bir nodül ($n = 495$) bağımsız olarak ele alındığında ($p = 0.04$) benign nodüllü hastalardan medyan 12 yıl daha gençti (112). Bazı çalışmalar, genel olarak tiroid nodüllerinde genç yaşın tiroid kanseri için bir risk faktörü olduğunu ve riskin <30 yaş bireylerde daha yüksek olduğunu göstermektedir (124,125).

Mikrokalsifikasyonlar malignite öngörüsü için en kuvvetli USG bulgusudur (66). Espinosa ve arkadaşlarının çalışmasında 699 nodül dahil edilmiş kalsifikasyon ile malignite arasında ilişki bulunmuş ancak nodül yapısı ve ekojenite ile ilişki görülmemiştir (112). NaLae Eun ve arkadaşlarının çalışmasında ilk biyopsisi ND olan 297 nodül dahil edilmiş ve nodül çapı ve yapısıyla malignite arasında ilişki görülmemişken, mikrokalsifikasyon, hipoejojenite, düzensiz sınır ve boyun enden daha uzun olması ile malignite ilişkili bulunmuştur (126). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde mikrokalsifikasyon malignite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$; Tablo 6). İİAB sitoloji sonucu ND olan hastaların USG bulgularında mikrokalsifikasyon varlığı malignite ile ilişkili idi.

Tiroid nodül boyutu ile malignite ile ilişkili yapılan çalışmalarda 3-4 cm den büyük nodüllerde % 7,2-24 oranında malignite görüldüğü bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda daha küçük nodüllerle malignite oranı benzer bulunmuşken bazılarında yüksek bulunduğu bildirilmiştir (60). 7000'den fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada malignite oranının 1-1,9 cm boyutundaki nodüllerde %10,5, 2-2,9 cm boyutundakilerde %14, 3-3,9 cm boyutundakilerde %16 ve 4 cm'den büyük nodüllerde %15 olduğu görülmüş ve nodül boyutu arttıkça malignite riskinin doğrusal olmayan oranda değiştiği belirtilmiştir (61). Buna rağmen bizim çalışmamızda ND İİAB sonucu mevcut hastaların nodul boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($P=0,606$).

Güçlü yönler ve sınırlamalar

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, tanımlanan ND nodüllerin örneklem büyüklüğüdür. Ek olarak, tekrarlanan tanısal İİAB'sı ve ameliyatı olmayan hastaların da takip bilgileri mevcuttu. Bu yaklaşımla seçim yanlılığı riski azaltılmış ve klinik uygulamada uygulanabilecek malignite riski tahminleri sağlanmıştır.

Çalışmamızın geriye dönük doğası göz önüne alındığında, rapor edilen USG özelliklerinin gözlemciler arası değişkenliği ve biyopsi örneklerinin yeterlilik belirlemesindeki değişkenlik değerlendirilmemiştir. Çalışma popülasyonumuzda geriye dönük doğası gereği eksik verilere maruz kalmıştır.

6. SONUÇLAR

Tekrarlayan İİAB'lerde ND sitoloji, hem hekimler hem de hastalar için tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Tanısal sitolojiye sahip olmayan tiroid nodüllerinde tiroid malignite oranı düşüktür. Bununla birlikte, USG tarafından nodülde kalsifikasyonların varlığı daha yüksek bir malignite riskini gösterir ve klinisyeni tekrar İİAB ile nodülü daha fazla değerlendirmeye sevk etmelidir.

Çalışmamızın sonucu olarak, ND İİAB sitoloji sonucuna sahip hastalarda mikrokalsifikasyon varlığı, düşük yaş, düşük T4 değeri ve hipotiroidi malignite riskini arttırmaktadır. Klinisyenler, bu bulguları tekrarlayan İİAB sonucu ND gelen hastalarda, hasta yönetim protokolleri için ve operasyon kararını belirlerken tamamlayıcı bir belirteç olarak düşünelebilirler.

7. KAYNAKÇA

1. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 87-90.
2. Guth S1, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 699-706.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 1;126(3):226-31.
4. Mahony GT, Mahony BS. Low nondiagnostic rate for fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: a singular experience. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 2155-61.
5. Jarzab B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostics and treatment of thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 74-145.
6. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111: 306-15.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2016 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133.
8. Cibas SE, Ali SZ. NCI thyroid FNA state of the science conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132: 658- 665.
9. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy* 2012;25:19–31.
10. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology - reflections on twentieth century history. in: Faik SA, ed. *Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy*, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: I, 1997: 1-14.
11. Ünal A. Klinik cerrahi onkoloji. *Tiroid Kanserleri* 1997; 27: 351-360

12. Vellar I.D., Thomas Peel Dunhill: pioneer thyroid surgeon. Aust N Z J Surg, 1999. 69(5): 375-87.
13. Bender O., Yuney E., Capar H., Total tiroidektomi deneyimlerimiz. Endokrin Diyalog, 2004. 1: 15-18.
14. Allen E, Fingeret A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021. Anatomy, Head and Neck, Thyroid.
15. Chintamani "Friend or Foe" of a Thyroid Surgeon?-the Tubercle of Zuckerkandl. Indian J Surg. 2013 Oct;75(5):337-8.
16. Sadler GP CO. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Principles of Surgery. 7th ed. ed: McGraw-Hill;. 1999.
17. Moore KL., The Neck, Clinically Oriented Anatomy, Moore KL., Editor. 1992, Williams & Wilkins: Baltimore. 783-852.
18. İşgör A., Anatomi, Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi, İşgör A., Editor. 2000, Avrupa Tıp: İstanbul. 515-540.
19. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M,et al. The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. Ann Ital Chir 2005;76:337-40.
20. Keith LM. Neck. In: Arthur FD. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Toronto: ST Comp, 1995: 1030-1.
21. Skandalakis JE, Skandalakis PN. Anatomy of the Thyroid Gland. In: Skandalakis LJ. Surgecal Anatomy and Tecnicue. New York: McGraw-Hill, 1995: 11-97.
22. Skandalakis J E, Carlson GW., Colbom GL. , Neck, in Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery, Skandalakis JE, Editor. 2004, Paschalidis Medical Publications. 1-116.
23. Standring S, Ellis H, Healy JC, Johnson D, William A, Collins P. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 39th. London: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. pp. 543–547.
24. Boger MS, Perrier ND. Advantages ans disadvantages of surgical therapy and optimaextent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin N Am 2004; 84: 849-874.
25. Cummings CW. Thyroid Anatomy. In: Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 3rd ed. St. Louis, MO. Mosby;1998:2445-49.

26. Schwartz S, Brunicki F, Billiar T, Brandt M, Dunn D, Hunter J, et al. *Schwartz's principles of surgery: self-assessment and board review*: McGraw-Hill Professional, 2006.
27. Haller JM, Iwanik M, Shen FH. Clinically relevant anatomy of recurrent laryngeal nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Jan 15;37(2):97-100.
28. Dai H, Hua Q, Jiang Y, Sheng J. [Anatomy of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014 Dec;28(24):1925-6, 1930.
29. Rios-Zambudio A, Rodriguez O. Prospective study of postoperative Complication after total thyroidectomy for multinodular goiters. *Ann Surg* 2004; 42; 18-25.
30. Stevens K, Stojadinovic A, Helou LB, Solomon NP, Howard RS, Shriver CD, Buckenmaier CC, Henry LR. The impact of recurrent laryngeal neuromonitoring on multi-dimensional voice outcomes following thyroid surgery. *J Surg Oncol*. 2012;105:4–9.
31. Poveda MCD, Dionigi G, Sitges-Serra A, Barczynski M, Angelos P, Dralle H, Phelan E, Randolph G. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: A standardized approach (Part 1) *World J Endo Surg*. 2011;3:144–150.
32. Caragacianu D, Kamani D, Randolph GW. Intraoperative monitoring: normative range associated with normal postoperative glottic function. *Laryngoscope*. 2013;123:3026–3031.
33. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg*. 2009;96:240–246.
34. Calò PG, Pisano G, Medas F, Tatti A, Pittau MR, Demontis R, Favoriti P, Nicolosi A. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? *Clin Ter*. 2013;164:e193–e198.

35. Shedd DP, Durham C. Electrical identification of the recurrent laryngeal nerve. I. Response of the canine larynx to electrical stimulation of the recurrent laryngeal nerve. *Ann Surg.* 1966;163:47–50.
36. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P. Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg.* 2009;33:417–425.
37. Singer MC, Rosenfeld RM, Sundaram K. Laryngeal nerve monitoring: current utilization among head and neck surgeons. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:895–899.
38. Rykova Y, Shuper S, Shcherbakovsky M, Kikinchuk V, Peshenko A. [morphological characteristics of the thyroid gland of mature rats in moderate degree chronic hyperthermia]. *Georgian Med News.* 2019 Jul-Aug;(292-293):75-81.
39. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob L F. [Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism]. *Rev Med Chil.* 2017 Dec;145(12):1579-1587.
40. Sorisky A. Subclinical Hypothyroidism - What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease? *Eur Endocrinol.* 2016 Aug;12(2):96-98.
41. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones.* 2016 Jul;48(3):247-257.
42. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015 Mar 03;313(9):926-35
43. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2):329-49.
44. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2003 Feb 01;67(3):559-66.
45. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist.* 2008 Feb;13(2):105-12.

46. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* 1992 Oct;93(4):363-9.
47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): thyroid carcinoma, version 2.2019 — September 16, 2019. Accessed October 7, 2019.
48. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E, et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' disease. *Thyroid.* 2014;24(2):347-354.
49. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014;24(1):27-34.
50. Knox MA. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2013;88(3):193-196. Accessed March 27, 2020.
51. Brito J.P., Yarur, A. J., Prokop, L. J. ve ark., Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and metaanalysis. *Thyroid*, 2013. 23(4): 449-55.
52. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2020.
53. Gharib H., Papini, E., Valcavi, R. ve ark., American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 2006. 12(1): 63-102.
54. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2009;19(11):1167-1214.
55. Butch RJ, Simeone JF, Mueller PR. Thyroid and parathyroid ultrasonography. *Radiologic clinics of North America.* 1985;23(1):57-71.
56. Leopold GR. Ultrasonography of superficially located structures. *Radiologic clinics of North America.* 1980;18(1):161-173.

57. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. [Updated 2020 Apr 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
58. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100(1):29-35..
59. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH. Thyroid Study Group KSoN, Head, Neck R. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762–770.
60. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, et al. The false negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:127-32.
61. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al Thyroid 43odule size and prediction ofcancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-70.
62. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. Thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14(5):587-95.
63. Grant, E.G., et al., Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *Journal of the American College of Radiology*, 2015. 12 (12, Part A): p. 1272-79
64. Ren, J., et al., A Taller-Than-Wide Shape Is a Good Predictor of Papillary Thyroid Carcinoma in Small Solid Nodules.*Journal of Ultrasound in Medicine*, 2015. 34 (1): p. 19-26.
65. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Kim KH, Hwang HS. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2007;26(10):1349-1355.
66. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Missouri:Elsevier Mosby, 2005;735-70.

67. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiologic clinics of North America*. 1992;30(5):941–954.
68. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, Dekker A. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *Journal of clinical ultrasound. JCU*. 1980;8(2):129–132.
69. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EUTIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6(5):225-37.
70. Huang K, Gao N, Zhai Q, Bian D, Wang D, Wang X. The anteroposterior diameter of nodules in the risk assessment of papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine*. 2018;97(10):e9712.
71. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(4):341-346.
72. Monteiro R, Han A, Etiwy M, Swearingen A, Krishnamurthy V, Jin J, Shin JJ, Berber E, Siperstein AE. Importance of surgeon-performed ultrasound in the preoperative nodal assessment of patients with potential thyroid malignancy. *Surgery*. 2018;163(1):112–117.
73. Gharib H., Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcalvi R, Hegedus L, Vitti P. 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. *Endocr Pract*. May-June 2010;16 (3):468-475.
74. Martin he, ellis eb. biopsy by needle puncture and aspiration. *ann surg*. 1930 aug;92(2):169-81.
75. Khadra H, Kholmatov R, Monlezun D, Kandil E. Do anticoagulation medications increase the risk of haematoma in ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid lesions? *Cytopathology*. 2018 Dec;29(6):565-568.
76. Dean DS, Gharib H. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. [Updated 2015 Apr 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-*.
77. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):157-65.

78. Tafti D, Schultz D. Thyroid Nodule Biopsy. [Updated 2022 Sep 7]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
79. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(11):1341-6.
80. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid FineNeedle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(6): 390–399.
81. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 2010.
82. Walfish PG, Strawbridge HT, Rosen IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery*. 1985 Dec;98(6):1179-88.
83. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Apr;26(4):632-641.
84. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Aug 30;7(10):569-80.
85. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med*. 2014;65:125-37.
86. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90.
87. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1852-60.
88. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2006 Apr;13(2):106-10.
89. Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 1997;75(3):451-6.
90. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.

91. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164-7.
92. Glikson M, Feigin RD, Libson E, Rubinow A. Anaplastic thyroid carcinoma in a retrosternal goiter presenting as fever of unknown origin. *Am J Med*. 1990 Jan;88(1):81-2.
93. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(9): 2609-16.
94. Sebastian S, Gonzalez J, Paricio P, Perez J, Flores D, Madrona A, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Archives of Surgery*. 2000;135:272-277.
95. Rosai J.; Akerman's. -Surgical Pathology of Throid Gland -Vol:1, 432-3.The C:V: Mosby Comp Toronto Washington DC:, 1999
96. Doherty G. Follicular neoplasms of the thyroid. Philadelphia,: WB Saunders., 1997.
97. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1998;338:297-306.
98. LiVolsi V, Baloch Z. Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiences. *Advances in anatomic pathology*. 2004;11:279-287.
99. Har-el G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy. *Cancer*. 2006;57:1613-1617.
100. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
101. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu R, Fierro-Renoy F, DeGroot L. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79:98-105.
102. Tan R, Finley III R, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks Jr W, Shedd D. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head & neck*. 2006;17:41-48.

103. Park SY, Kim HI, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Kim SW, Chung JH, Jang HW, Kim TH. Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 2018 Aug;105(9):1155-1162.
104. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 56:333–339)
105. Ziemiańska K, Kopczyński J, Kowalska A. Repeated nondiagnostic result of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(6):491-495. doi: 10.5114/wo.2016.65611. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28239289; PMCID: PMC5320464.
106. Ceresini G, Corcione L, Morganti S, Milli B, Bertone L, et al. (2004) Ultrasound-Guided Fine-Needle Capillary Biopsy of Thyroid Nodules, Coupled with On-Site Cytologic Review, Improves Results. *Thyroid* 14 (5) 385–389.
107. Tabaqchali MA, Hanson JM, Johnson SJ, Wadeh V, Lennard TWJ, et al. (2000) Thyroid aspiration cytology in Newcastle: a six year cytology/histology correlation study. *Ann R Coll Surg Engl* 82: 149–155.
108. Lee SH, Kim MH, Bae JS, Lim DJ, Jung SL, Jung CK. Clinical outcomes in patients with non-diagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: usefulness of the thyroid core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21(6):1870-7. doi: 10.1245/s10434-013-3365-z. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24526545.
109. Mahony GT, Mahony BS. Low nondiagnostic rate for fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: a singular experience. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 2155-61.
110. Simsek GG, Ertuğrul DT, Guresci S, Şimşek H. Is there a role for on-site evaluation of thyroid fine needle aspiration to reduce the nondiagnostic rate? *Endocr Pathol*. 2013;24:57–61.
111. Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27:431–6.
112. Espinosa De Ycaza AE, Lowe KM, Dean DS, Castro MR, Fatourechi V, Ryder M, Morris JC, Stan MN. Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Non-

Diagnostic Fine-Needle Aspiration: A Retrospective Cohort Study. *Thyroid*. 2016 Nov;26(11):1598-1604.

113. Kim T.H., Jeong D.J., Hahn S.Y., Shin J.H., Oh Y.L., Ki C.S., Kim J.W., Jang J.Y., Cho Y.Y., Chung J.H., et al. Triage of patients with AUS/FLUS on thyroid cytopathology: Effectiveness of the multimodal diagnostic techniques. *Cancer Med*. 2016;5:769–777. doi: 10.1002/cam4.636.

114. Hryhorczuk AL, Stephens T, Bude RO, Rubin JM, Bailey JE, Higgins EJ, Fox GA, Klein KA. 2012. Prevalence of malignancy in thyroid nodules with an initial nondiagnostic result after ultrasound guided fine needle aspiration. *Ultrasound Med Biol* 38:561–567

115. M. Richards, E. Bohnenblust, K. Sirinek, J. Bingener Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies are no longer a dilemma *Am J Surg*, 196 (2008), p. 398

116. Arpaci D, Ozdemir D, Cuhaci N, Kiyak G, Yalcin A, Akbaba S, Kilicyazgan A, Ersoy R, Cakir B. Do repeatedly nondiagnostic fine needle aspirations of thyroid nodules predict malignancy risk? *Ann Diagn Pathol*. 2014;18:297–300.

117. L.S. Chow, H. Gharib, J.R. Goellner, J.A. van Heerden Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas *Thyroid*, 11 (2001), pp. 1147-1151

118. Baloch Z. LiVolsi VA. Jain P. Jain R. Aljada I. Mandel S. Langer JE. Gupta PK. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2003;29:203–206.

119. Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, Samir AE, Hassan MC, Barbesino G, Ross DS, Randolph GW, Gaz RD, Stephen AE, Hodin RA, Daniels GH, Parangi S. Diagnostic yield of nondiagnostic thyroid nodules is not altered by timing of repeat biopsy. *Thyroid*. 2012 Jun;22(6):590-4. doi: 10.1089/thy.2011.0442. PMID: 22667452; PMCID: PMC3733136.

120. Ahmed Deniwar, AbdulRahman Y. Hammad, Daniah Bu Ali, Nuha Alsaleh, Maha Lahlouh, Andrew B. Sholl, Krzysztof Moroz, Rizwan Aslam, Tina Thethi, Emad Kandil, Optimal timing for a repeat fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule following an initial nondiagnostic fine-needle aspiration, *The American Journal of Surgery*, Volume 213, Issue 2, 2017, Pages 433-437 ISSN 0002-9610

121. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim EK. How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fineneedle aspiration. *World journal of surgery*. 2012;36(3):586-92.
122. E.K. Alexander, J.P. Heering, C.B. Benson, *et al.* Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle-aspirations of thyroid nodules *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (2002), pp. 4924-4927
123. Kim, S.S., Lee, B.J., Lee, J.C. *et al.* Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocr* **39**, 259–265 (2011).
124. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. 1992. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 93:363–369
125. Hegedus L. 2004. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771
126. Eun NL, Yoo MR, Gweon HM, Park AY, Kim J-A, Youk JH, et al. Thyroid nodules with nondiagnostic results on repeat fine-needle aspiration biopsy: which nodules should be considered for repeat biopsy or surgery rather than follow-up? *Ultrasonography*. 2016;35(3):234-43.