



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**BETHESDA II TANILI
TİROİD NODÜLLERİ
NE KADAR MASUM?**

Dr. Kayahan EYÜBOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ULUŞAHİN

TRABZON-2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**BETHESDA II TANILI
TİROİD NODÜLLERİ
NE KADAR MASUM?**

Dr. Kayahan EYÜBOĞLU
ORCID: 0000-0003-0635-6940

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ULUŞAHİN
ORCID: 0000-0002-0212-2103

TRABZON-2024

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlığını seçmemde, eğitim sürecimde bana büyük katkısı olan Prof. Dr. Serdar Türkyılmaz ve Prof. Dr. Ali Güner'e, bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Akif Cinel, Prof. Dr. Etem Alhan ve Prof. Dr. Nazım Ağaoğlu'na, cerrahi disipliniyle örnek aldığım saygıdeğer Prof. Dr. Adnan Çalık'a ve Prof. Dr. Serdar Topaloğlu Hocama, kolo-proktoloji konusunda kendimi geliştirmeme olanak sağlayan Doç. Dr. Mehmet Arif Usta'ya, bana sağladığı güvenle cerrahi donanımımı arttıran Dr. Öğr. Üyesi Arif Burak Çekiç'e ve her zaman yanımda olan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Uluşahin'e teşekkürü borç bilirim.

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızın tüm sekreter, teknisyen ve personeline, ameliyathanede beraber çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlara desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli eşim Sevim Eyüboğlu'na, cerrahi eğitimime bir baba olarak başlamamı sağlayan oğullarım Alparslan ve Metehan'a ve tüm yaşamım boyunca maddi ve manevi olarak yanımda olan annem, babam ve abime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Kayahan EYÜBOĞLU

ÖZET

Amaç: Tiroidektomi, malignite şüphesi, hipertiroidi ve guatr gibi endikasyonlarla sıkça uygulanan bir cerrahi operasyondur. Doğu Karadeniz bölgesinde endemik olan tiroid kanseri, bu operasyonun sıklığını artırmaktadır. Tiroid nodüllerinin benign veya malign ayrımında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), altın standart bir yöntem olarak kabul edilir ve tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. İİAB sonuçları, Bethesda tanısal sınıflamasına göre altı kategoriye ayrılır ve her kategori için farklı tedavi algoritmaları mevcuttur. Bethesda sınıflamasına göre benign nodüllerin malignite riski %3-7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, benign İİAB sonucu olan nodüllerin uzun dönem takibi ile ilgili veriler incelenerek, gerçek malignite oranı belirlenmeye çalışılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Tez, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesinde retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış ve 17.03.2021 tarihli 2021/85 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında hastaneye başvuran ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kriterleri, herhangi bir zamanda “benign” İİAB sonucu olan ve 18 yaş üzeri hastaları kapsamaktadır. Takip sürecinde en az 1 yıllık USG takibi olan ve nodül çapında $\geq$ %20 artış veya nodül hacminde $>$ %50 artış olan hastalar ile cerrahi sonrası patoloji sonucu malign olan hastaların takipleri “malign” olarak sonlandırılmıştır. Biyopsi sonuçları benign gelen veya cerrahi patoloji sonucu benign olan hastaların takipleri ise “benign” olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, 28.143 biyopsi işlemi incelenmiş, 9.944 hastanın 15.141 biyopsi sonucu değerlendirilmiş ve herhangi bir zamanda “benign” İİAB sonucu olan 6.604 hastanın takip verileri analiz edilmiştir.

Bulgular: 2.845 hasta analize dahil edildi ve bu hastaların %9,4'ünde (267 hasta) malignite saptandı. Malignite oranı kadınlarda %9, erkeklerde ise %10,8 olarak bulundu. İlk İİAB yapılan nodüllerin çoğu sağ tarafta yer almaktaydı. Daha önce İİAB öyküsü olan 406 hasta, non-diagnostik biyopsi öyküsü olan 293 hasta ve AUS biyopsi öyküsü olan 144 hasta mevcuttu. Hastaların takip süresi ortalama 26,2 ay olarak belirlendi. Malign sonuçlanan hastalarda en sık papiller tiroid karsinomu saptandı, benign hastaların çoğunluğu stabil USG sonuçlarıyla cerrahisiz izlenirken, opere edilen benign hastalarda en sık rastlanan patoloji ise nodüler guatr olarak bulundu.

Sonuç: Çalışma, benign İİAB sonuçlu hastalarda malignite oranlarını değerlendirdi ve kılavuzlardan daha yüksek oranlar buldu. Ancak, benign İİAB sonuçlu tiroid nodüllerinde malignite için risk faktörlerini belirleyebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmadaki yüksek malignite oranına rağmen, cerrahi tedaviye giden hastaların %59'unun sonucu benign olarak geldi. Bu hastalardaki gereksiz cerrahiyi önleyebilecek araştırmalar da gerekmektedir. Tiroid nodülü nedeniyle İİAB yapılan hastalarda en sık karşılaşılan sonuç Bethesda II olup, bu hastaların yönetiminde endemik bölgeler için ayrı kılavuzlar önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bethesda, benign tiroid nodülü, malignite

ABSTRACT

Objective: Thyroidectomy is a frequently performed surgical procedure due to indications such as suspicion of malignancy, hyperthyroidism, and goiter. The frequency of this operation is increased by the endemic presence of thyroid cancer in the Eastern Black Sea region. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is considered the gold standard method for distinguishing between benign and malignant thyroid nodules and is critical in treatment planning. FNAB results are classified into six categories according to the Bethesda diagnostic classification, each with different treatment algorithms. According to the Bethesda classification, the malignancy risk for benign nodules is reported to be 3-7%. In our study, we aim to determine the actual malignancy rate by examining long-term follow-up data of nodules with benign FNAB results.

Materials and Methods: This thesis is designed as a retrospective observational study at Karadeniz Technical University Farabi Hospital, with ethics committee approval obtained under protocol number 2021/85 on 17.03.2021. Patients who presented to the hospital between January 1, 2010, and December 31, 2023, and met the inclusion criteria were included in the study. The study criteria encompass patients over 18 years old with a "benign" FNAB result at any time. Follow-up of patients with at least one year of ultrasound follow-up and a $\geq 20\%$ increase in nodule diameter or $>50\%$ increase in nodule volume, or those with malignant pathology results after surgery, were classified as "malignant." Follow-up of patients with benign biopsy results or benign surgical pathology results were classified as "benign." The study examined 28,143 biopsy procedures, evaluated 15,141 biopsy results from 9,944 patients, and analyzed follow-up data of 6,604 patients with a "benign" FNAB result at any time.

Results: A total of 2,845 patients were included in the analysis, with malignancy detected in 9.4% (267 patients). The malignancy rate was found to be 9% in women and 10.8% in men. Most initial FNAB nodules were located on the right side. There were 406 patients with a history of FNAB, 293 patients with a history of non-diagnostic biopsy, and 144 patients with a history of AUS biopsy. The median follow-up duration was 26.2 months. The most common malignancy in patients with malignant outcomes was papillary thyroid

carcinoma, while most benign patients were monitored without surgery with stable ultrasound results. The most common pathology in operated benign patients was nodular goiter.

Conclusion: The study evaluated malignancy rates in patients with benign FNAB results and found higher rates than reported in guidelines. However, further studies are needed to identify risk factors for malignancy in thyroid nodules with benign FNAB results. Despite the high malignancy rate in the study, 59% of patients who underwent surgery had benign results. Research is needed to prevent unnecessary surgeries in these patients. For patients undergoing FNAB due to thyroid nodules, Bethesda II was the most common result, and separate guidelines for endemic regions may be recommended for the management of these patients.

Keywords: Bethesda, benign thyroid nodule, malignancy

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Embriyoloji.....	4
2.3 Anatomi	5
2.4 Fizyoloji	9
2.4.1 İyot Metabolizması	9
2.4.2 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi	10
2.4.3 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları.....	10
2.5 Tiroid Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	11
2.5.1 Tiroid Fonksiyon Testleri.....	11
2.5.2 Ultrasonografi	14
2.5.3 Sintigrafi	15
2.5.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR).....	16
2.5.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	16
2.6 Benign Tiroid Hastalıkları	19
2.6.1 Hipertiroidi ve Tirotoksikoz	19

2.6.2 Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)	20
2.6.3 Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)	20
2.6.4 Hipotiroidi	21
2.6.5 Tiroidit	21
2.7 Malign Tiroid Hastalıkları.....	22
2.7.1 Papiller Karsinom.....	22
2.7.2 Foliküler Karsinom	23
2.7.3 Hürthle Hücreli Karsinom.....	24
2.7.4 Medüller Karsinom	24
2.7.5 Anaplastik Karsinom.....	25
2.8 Tiroid Cerrahisi	26
2.9 Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları.....	27
2.9.1 Hipoparatiroidizm	27
2.9.2 Sinir Hasarı	27
2.9.3 Hematom ve Kanama	28
2.9.4 Enfeksiyon	28
3.MATERYAL METOD	29
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇLAR.....	42
KAYNAKÇA.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Takip edilen hastaların yaş dağılımı.....	33
Tablo 2. Takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı.....	34
Tablo 3. Takip edilen hastaların ilk İİAB yapılan nodüllerinin lokalizasyon dağılımı	34
Tablo 4. Takip edilen hastaların biyopsi öykülerinin dağılımı	35
Tablo 5. Takibi malign olarak sonlandırılan hastaların sonuçları.....	36
Tablo 6. Takibi benign olarak sonlandırılan hastaların sonuçları.....	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid embriyolojisi	5
Şekil 2. Tiroid bezinin ve çevresindeki yapıların anatomisi, önden (A) ve kesitte (B) görülmektedir.	6
Şekil 3. Cernea Sınıflaması	8
Şekil 4. A ve B. Boyundaki lenf nodları altı bölgeye ayrılabilir. Üst mediastinal nodlar yedinci seviyeyi oluşturur.....	9
Şekil 5. TI-RADS Sınıflaması.....	15
Şekil 6. Benign İİAB sonuçlu hastaların takip sürecindeki akış şeması	30
Şekil 7. Çalışmanın tanımlama, dahil etme ve dışlama kriterlerinin akış şeması.	32
Şekil 8. Takip edilen hastaların sonlanım sonuçları.....	33

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

AAES	Amerikan Endokrin Cerrahları Birliği
anti-Tg	Anti-tiroglobulin
anti-TPO	Anti-tiroperoksidaz
ATK	Anaplastik Tiroid Karsinomu
AUS	Önemi Belirsiz Atipi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
DTK	Diferansiye Tiroid Kanseri
FDG	18F-fluorodeoksiglukoz
FN	Foliküler Neoplazi
FNH	Foliküler Nodüler Hastalık
FN-OFN	Onkositik Foliküler Neoplazm
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
M.Ö.	Milattan Önce
M.S.	Milattan Sonra
MEN2A	Multipl Endokrin Neoplazi tip 2A
MEN2B	Multipl Endokrin Neoplazi tip 2B
MIVAT	Minimal İnvaziv Video Yardımlı Tiroid Cerrahisi
MNG	Multinodüler Guatr
MR	Manyetik Rezonans
MTK	Medüller Tiroid Kanseri
NOTES	Natürel Orifis Transluminal Endoskopik Cerrahi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTH	Parathormon
PTK	Papiller Tiroid Kanseri
RAI	Radyoaktif İyot
RAIU	Radyoaktif İyot Uptake Testi
RLN	Rekürren Laringeal Sinir
SLN	Superior Laringeal Sinir

sT₃	Serbest Triiyodotironin
sT₄	Serbest Tiroksin
T₃	Triiyodotironin
T₄	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	Transtiretin
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Tg	Tiroid Globulin
TI-RADS	Tiroid Görüntüleme Rapor ve Data Sistemi
TOET	Trans Oral Endoskopik Tiroidektomi
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Releasing Hormon
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TSI	Tiroid Stimülan İmmünglobulin
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroidektomi, cerrahi pratikte sıkça uygulanan bir operasyon çeşididir ve başlıca endikasyonları arasında malignite şüphesi, hipertiroidi ve guatr bulunmaktadır. Özellikle Doğu Karadeniz bölgesinde endemik olarak görülen tiroid kanseri, bu operasyonun uygulanma sıklığını artırmaktadır.

Tiroid nodülü saptandığında, bu nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir. Bu ayrımı yapabilecek en uygun, ucuz ve güvenilir yöntemlerden biri İİAB'dir. İİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart olarak kabul edilmektedir. İİAB, tiroid nodüllerine uygulanacak tedavi için yol gösterici niteliğe sahiptir. Bethesda tanısal sınıflamasında İİAB sonuçları yetersiz, benign, foliküler lezyon, foliküler neoplazm, şüpheli malign ve malign olmak üzere altı kategoriye ayrılmaktadır. Her bir kategori için önerilen farklı algoritmalar mevcuttur.

Genellikle İİAB sonucu benign olan tiroid nodüllerinde önerilen yaklaşım cerrahi müdahale yerine, düzenli izlem yapmaktır (1). Bu hasta grubunun takibinde 12-24 aylık aralıklarla USG önerilir. Takiplerde USG'de şüpheli bulgular yoksa tekrar biyopsi genellikle önerilmez, ancak şüpheli bulgular mevcutsa tekrar biyopsi gerekebilir. USG'de şüpheli bulguların olması veya nodül boyutunda artış gibi durumlarda ise lobektomi ya da tiroidektomi gibi cerrahi müdahaleler düşünülebilir (2).

Literatürde, benign nodüllerin takibinde malignite oranlarının genellikle düşük olduğu bildirilmekle birlikte, doğu ülkelerinde benign İİAB sonucu olan hastaların takiplerinde yüksek malignite oranları bildirilmiştir (3). Bu durum, benign nodüllerin takiplerinde dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda, tiroid kanserlerinin endemik olarak görüldüğü bölgemizde İİAB sonucu benign olarak değerlendirilen hastaların takiplerinde elde edilen verileri inceleyerek, İİAB sonucu benign olan hastaların ne kadarının takip altında kalmaya devam ettiği, takipte olanların ne kadarının tekrar USG ve İİAB ile değerlendirildiği ve bu değerlendirmeler sonucunda elde edilen bulguların neler olduğu, takip sürecinde ne kadar hastanın hangi sebeplerle opere edildiği ve malignite oranlarının ne olduğu tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

Bu sorulara cevap arayarak, İİAB sonucu benign olarak değerlendirilen tiroid nodüllerinin takibinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, elde

edilen sonuçlar doğrultusunda, tiroid nodüllerinin yönetimine yönelik mevcut takip protokollerinin gözden geçirilmesi ve elde edilecek verilere göre öneriler sunulması amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, tiroid nodüllerinin yönetiminde cerrahi ve medikal yaklaşımların optimize edilmesine katkıda bulunabilir ve benign olarak değerlendirilen tiroid nodüllerinin uzun dönem takibinde dikkat edilmesi gereken noktaları ortaya koyabilir. Bu bağlamda, çalışmamız, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve takibi konusunda literatüre önemli katkılar sağlayacak niteliktedir.



2. GENEL BİLGİLER

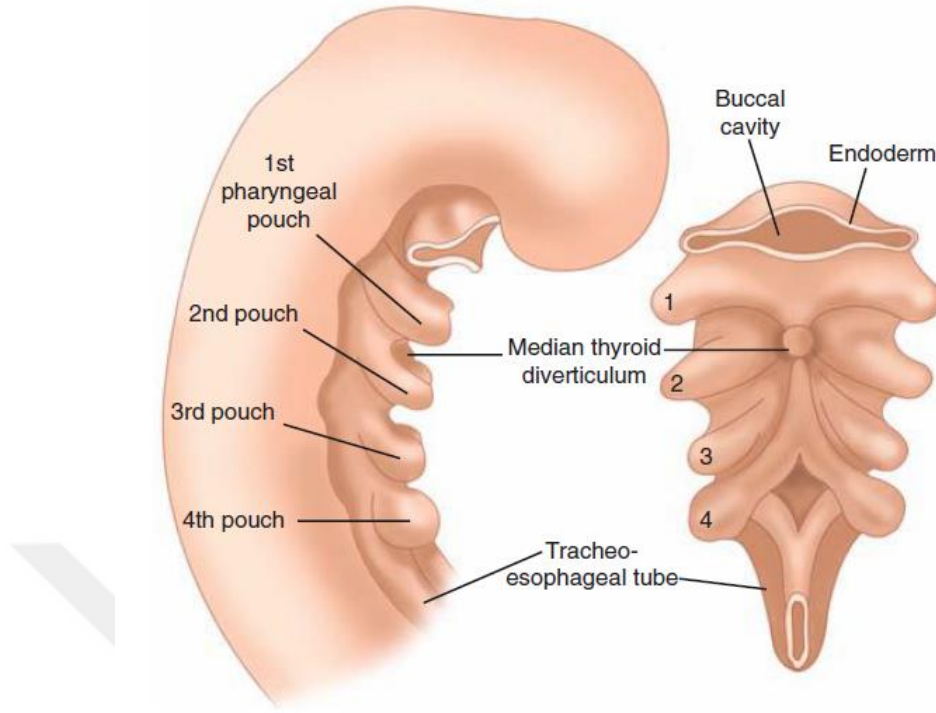
2.1 Tarihçe

Tiroid cerrahisinin tarihi, M.Ö. 2700'de Çin'de guatr vakalarının tanımlanması ile başlar. Çinli hekimler M.Ö. 1600'lerde guatr tedavisi için yanmış süngerler ve deniz yosunları kullanmışlardır. Antik Hindistan'da, Atharvaveda adı verilen Hindu kutsal metinleri, guatr tedavisine dair yöntemler içerir. Leonardo da Vinci, 1511'de tiroid bezinin ilk anatomik resmini sunmuştur (4). Tiroid cerrahisine dair ilk başarılı deneme, yaklaşık M.S. 952'de Ali Ibn Abbas tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi süreçte afyonla sedasyon, ligatür ve sıcak koter demirleri kullanılmıştır (5). Roger Frugardi, 1170'te tiroid cerrahisi için setonlar ve sıcak ütüler kullanmıştır. 1850 öncesinde, tiroid operasyonları yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. 19. yüzyılın ortalarında anestezi, enfeksiyon önleme ve hemostaz gelişmeleriyle tiroid cerrahisi ilerlemeye başlamıştır. William T. G. Morton, 1846'da eter anestezisinin kullanımını göstermiştir. Joseph Lister, 1867'de karbolik asit kullanarak antisepsiyi tanıtmış ve Ernst von Bergmann enstrümanların buharla sterilizasyonunu başlatmıştır. Theodor Billroth ve Theodor Kocher, antisepsi ve hemostaz yöntemleriyle tiroid cerrahisinde ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır (6-10).

1891'de Eugène Gley, paratiroid bezlerinin çıkarılmasının post-tiroidektomi tetanisine yol açabileceğini öne sürmüştür. Halsted ve Evans, 1907'de paratiroidlerin kan akışını açıklamış ve tiroid arterlerinin başlangıç noktalarından distal olarak ligasyon yapılmasını tavsiye etmiştir (11, 12). 1884'te Ludwig Rehn, guatr ameliyatlarının toksik semptomları iyileştirebileceğini göstermiştir. Kocher, Hartley, Mayo ve Crile gibi cerrahlar, toksik tiroid bezinin çıkarılması için çeşitli teknikler kullanmıştır (13). İyot, 1821'de Coindet tarafından cerrahi riski azaltıcı olarak tanıtılmıştır. 1911'de Graves hastalığı tedavisinde kullanılmıştır ve bu, toksik guatr tedavisinde önemli bir adımdır. 1942'de radyoaktif iyot ve 1943'te tiourasilin tanıtılmasıyla tedavi yöntemleri gelişmiştir (14). 1996'da Garner ve ekibi, paratiroid bezlerine endoskopik yaklaşımın uygulanabilirliğini rapor ederek minimal invaziv tiroid cerrahisinin gelişimine katkıda bulunmuşlardır. Minimal invaziv tiroid cerrahisi, daha az invaziv tekniklerin ve daha iyi kozmetik sonuçların arayışında olanlar tarafından dikkat çekmiştir ve farklı bölgelere göre çeşitli tekniklerle tanımlanmaktadır. Örneğin, lateral boyun, koltuk altı, ön göğüs ve meme gibi çeşitli rotalardan saf endoskopik teknikler geliştirilmiştir (15, 16).

2.2 Embriyoloji

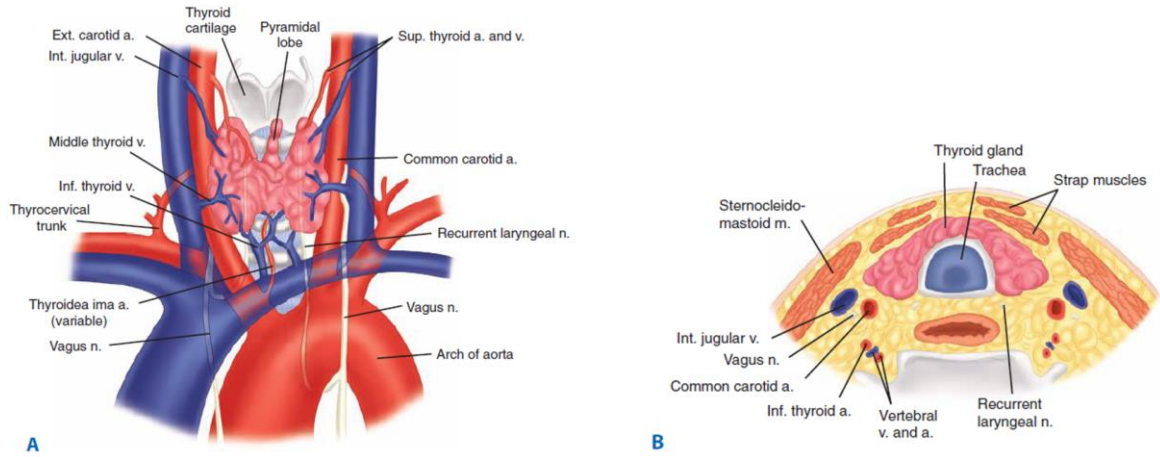
Embriyoda gelişen ilk endokrin bez olan tiroid, fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra ortaya çıkmaya başlar. Bu süreç, embriyonun gelişiminin erken aşamalarında, ağız boşluğunun alt kısmında bulunan bir endodermal kalınlaşma ile başlar. Bu kalınlaşma, hızla küçük bir çıkıntı oluşturur, bu da “tiroid primordium” olarak adlandırılır. Embriyo büyüdükçe ve dil geliştikçe, tiroid bezi boyun bölgesine inmeye başlar ve bu süreçte gelişmekte olan hiyoid kemiği ve larinks kıkırdaklarının önünden geçer. Başlangıçta, tiroid bezi dille dar bir tüp olan tiroglossal kanal aracılığıyla bağlantılıdır. Ancak, bu kanal kısa sürede kaybolur ve tiroid bezi boyundaki nihai konumuna yerleşir. Bu sırada, tiroid bezi sağ ve sol loblar halinde bölünür ve bu loblar, trakeanın ön kısmında bulunan, istmus adı verilen bir bağlantı ile birbirlerine bağlanır. Yaklaşık olarak yedi haftalıkken, tiroid bezi nihai şeklini alır ve boyundaki son konumuna ulaşır. Bu süre zarfında, tiroglossal kanal normal olarak kaybolur ve geriye dilin küçük bir çukurunda bulunan bir açıklık kalır, buna 'foramen cecum' denir. Bazı insanlarda, tiroid bezi ile hiyoid kemiği arasında, istmus bölgesinden yukarı doğru uzanan ‘piramidal lob’ adı verilen bir yapı bulunabilir. Piramidal lob, tiroid bezinin ana loblarından farklı bir yapıdır ve genellikle fibröz doku ve/veya düz kaslar ile bağlantılıdır. Bu yapının varlığı, bireyin anatomik yapısına bağlı olarak değişebilir. Piramidal lob ve onunla ilişkilendirilen kaslar, embriyonun gelişimi sırasında oluşan tiroglossal kanalın kalıcı bir izidir (17). Tiroid bezinin embriyolojik yapısı **Şekil 1**'de verilmiştir (18).



Şekil 1. Tiroid embriyolojisi (Brunicardi'den, 18)

2.3 Anatomi

Tiroid bezi, boyun bölgesinde yer alan önemli bir endokrin bezdir. İki lateral lob ve bunları birleştiren bir istmus ile kelebek şeklinde olan bir yapıya sahiptir. Bu bez, boyundaki 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebra seviyelerinde konumlanır. Kahverengi-kırmızı renkte olan tiroid bezi, genellikle 20 gram ağırlığındadır, ancak bu ağırlık kişinin vücut ağırlığı ve aldığı iyot miktarına göre değişebilir. Her iki tiroid lobu da tiroid kartilajına komşu olarak bulunur ve ortada, krikoid kartilajın hemen altında bir bağlantı olan istmusla birbirlerine bağlıdır. İstmus, 2. ile 4. trakeal halkalar arasında bulunur ve larenks, farenks, özofagus ve trakea gibi yapılarla yakın ilişkilidir. İnsanların yaklaşık %50'sinde, istmustan uzanan bir piramidal lop bulunabilir ve dil kökündeki foramen çekuma kadar uzanabilir. Tiroid loblarının arka kısmında, tiroid bezinin çıkıntıları olan "Zuckerkanlı Tüberkülü" bulunur ve bu bölgeden İnferior Laringeal (Rekürren) sinir geçer. Bu nedenle, bu tüberküller, siniri bulmak için önemli bir işaret noktasıdır (18, 19).



Şekil 2. Tiroid bezinin ve çevresindeki yapıların anatomisi, önden (A) ve kesitte (B) görülmektedir. (Brunicardi'den, 18)

Tiroidin iki kapsülü vardır: gerçek kapsül ve cerrahi kapsül. Gerçek kapsül, tiroid bezini örter ve septalar arasına girer, tiroidin stromasını oluşturur. Cerrahi kapsül olarak adlandırılan diğer kapsül, tiroidi çevreleyen gevşek bir bağ dokusudur. Bu kapsül kalınlaşarak tiroid lobunun krikoid kıkırdak ile birleşmesini sağlar ve bu güçlü bağlantıya "Berry Ligamanı" denir. sternohyoid ve sternotiroid kaslar, tiroid bezini örten orta hatta avasküler bir faysa oluşturur. Tiroid bezi ve çevresinde yer alan anatomik yapılar **Şekil 2**'de (18) gösterilmektedir. Tiroidektomi yapılırken, tiroid bezi ulaşmak için genellikle bu orta hattan girilir. Daha fazla görüş alanı sağlamak için bazen strap kasları kesilir. Bu durumda, motor innervasyonun korunması için kesinin üstten yapılması tercih edilir. Tiroid lojuna giriş yapılırken ilk olarak strap kasları orta hattan vertikal bir kesimle kesilir ve kapsüller diseksiyonu başlatılır (18, 20).

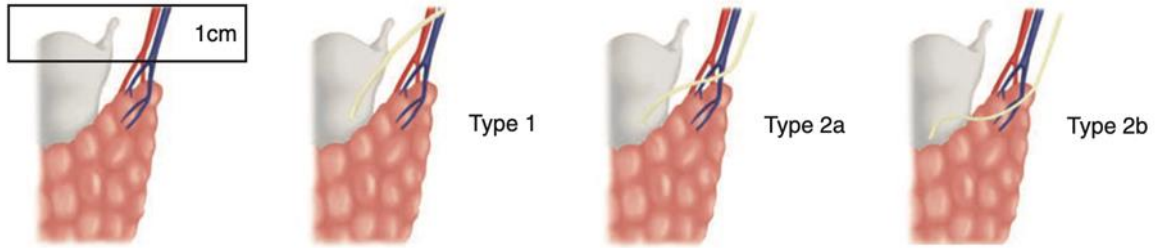
Tiroid bezinin arteriyel kan dolaşımı, üç ana arter tarafından sağlanır. İlk olarak, superior tiroid arterler, tiroidin üst kısmına kan taşır. Bu arterler, aynı taraftaki eksternal karotid arterlerden çıkar ve tiroid bezinin ön ve arka bölgelerinde dallara ayrılır. İkincisi, inferior tiroid arterler, tiroservikal trunkus adı verilen bir damar demetinden çıkar ve boyunda karotis arterinin arkasından yukarı doğru seyrederek. Bu arterler, tiroid bezine orta noktadan girerler. Üçüncüsü, tiroid ima arteri (Neubauer arteri) olarak adlandırılan bir arter, genellikle aortadan doğrudan çıkar. Bu arter bazen innominat arterden de köken alabilir ve tiroid bezine giriş yapar. Orjin, boyut kanlanma ve sonlanma açısından farklılık gösterir ve yaklaşık %3,8 oranında görülür (21). Özellikle önemli bir nokta, inferior tiroid arterlerin

rekürren laringeal siniri (RLN) çaprazlamasıdır. Bu, arterlerin dallarını RLN'yi etkilemeden bağlamak için RLN'nin bulunmasının önemini gösterir. RLN, larinks kaslarının hareketini kontrol eden önemli bir sinir yoludur, bu nedenle bu ilişki cerrahi müdahalelerde dikkate alınmalıdır (18).

Tiroid bezinin venöz drenajı, üç ana venöz set aracılığıyla gerçekleştirilir: superior tiroid venleri, orta tiroid venleri ve inferior tiroid venleri. Superior tiroid venleri, tiroid bezinin üst kısmından kanı drene eder. Bu venler, superior tiroid arterleri ile seyrederek ve kanı doğrudan internal jugular vene boşaltır. Böylece, tiroidin üst bölgesindeki venöz drenaj sağlanmış olur. Orta tiroid venler, tiroid bezinin orta bölgesinden kanı toplar. Bu venlerin konumları ve sayıları bireyler arasında değişkenlik gösterebilir, bu yüzden en az sabit olan venler olarak bilinirler. Orta tiroid venler de superior tiroid venler gibi kanı doğrudan internal jugular vene boşaltır. Inferior tiroid venleri, tiroid bezinin alt kısmından venöz kanı drene eder. Bu venler, brakiosefalik venlere dökülen bir pleksus oluşturur. Inferior tiroid venleri, tiroidin alt bölgesinden gelen kanı brakiosefalik venler aracılığıyla superior vena cava'ya yönlendirir, böylece genel sistemik dolaşıma katılmasını sağlar (18).

Tiroid bezinin sinirsel inovasyonu, özellikle rekürren laringeal sinir (RLN) ve superior laringeal sinirler (SLN) aracılığıyla sağlanır. Bu sinirler, tiroid cerrahisinde büyük öneme sahiptir ve anatomik farklılıkları cerrahi müdahaleler sırasında dikkatle ele alınmalıdır. Sol RLN, vagus sinirinden arkus aortanın kesişim noktasında ayrılır, ligamentum arteriosum çevresinde dolanır ve trakeoözofageal oluk boyunca boyuna doğru ilerler. Sağ RLN ise vagus sinirinden, sağ subklavyen arterle çaprazlandığı noktada çıkar. Sağ RLN, arterin posteriorundan geçerek daha oblik bir yol izler. Her iki RLN, boyundaki seyri boyunca dallanabilir ve inferior tiroid arterinin dalları arasında yer alabilir. Sağ RLN'nin %0,5-%1 oranında nonrekürren olması ve genellikle vasküler anomali ile ilişkilendirilmesi önemlidir. Nonrekürren sol RLN ise nadirdir ve situs inversuslu veya sağ arkus aortası olan hastalarda görülmüştür. Tiroid bezinin cerrahi prosedürleri sırasında RLN'in gözlemlenmesi kritik öneme sahiptir. Sinirin son segmentleri Zuckerkandl tüberkülünün altında ve ligamanına yakın seyrederek. Bireylerin %25'inde sinirin dalları bu bölgede çapraz geçebilir ve bu bileşke yaralanmalara açık olabilir. RLN, krikotiroid kasın arkasından girerek larinkste sonlanır ve krikotiroid kas dışında larinksin tüm intrinsik kaslarını inerve eder. RLN hasarı, ipsilateral vokal kordun paralizine yol açar ve bu durum ses kaybına veya hava yolu

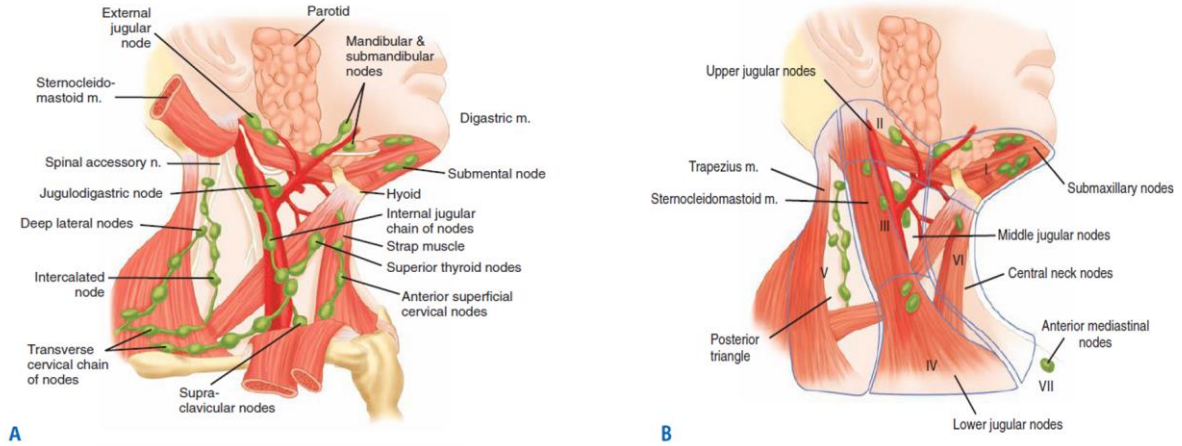
obstrüksiyonuna neden olabilir. SLN'ler, vagus sinirinden çıkar ve internal karotid arter boyunca ilerler. Hiyoid kemik düzeyinde iki dala ayrılırlar: internal dal supraglottik larinkse duyu verir, eksternal dal ise krikotiroid kasa inerve eder. Cerrahlar, SLN'nin anatomik varyasyonlarına dikkat etmelidir. Cernea ve arkadaşları, SLN'nin superior tiroid damarlarıyla ilişkisini tanımlamak için bir sınıflandırma sistemi (**Şekil 3**) geliştirmiştir (22). Tip 2a'da sinir, tiroidin superior polünün altında geçer ve zedelenme riski artar. Bu sinirin zedelenmesi, ipsilateral vokal kordun gerilmesini etkiler ve sesin yüksek perdelerde zorlanmasına yol açar. Tiroid bezinin sempatik inervasyonun, superior ve orta servikal gangliyonların lifleri ile sağlanır ve bu lifler vazomotor fonksiyon görür. Parasempatik lifler ise vagus sinirinden çıkar ve beze laringeal sinirlerin dalları ile ulaşır. Bu anatomik ve fizyolojik bilgiler, tiroid cerrahisinin planlanması ve uygulanması sırasında hayati öneme sahiptir. Cerrahların, sinirlerin seyrini ve dallanma özelliklerini iyi bilmesi, cerrahi komplikasyonların önlenmesine yardımcı olacaktır (18).



Şekil 3. Cernea Sınıflaması (Brunicardi'den, 18)

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça karmaşıktır ve çok yönlüdür. Bu bez, yaygın bir lenfatik ağ ile çevrilidir ve her iki lob istmus ile birbirine bağlanarak peritiroidal yapıları ve lenf nodlarını drene eder. Tiroid lenfatikleri, Rekürren Laringeal Sinir ve Superior Tiroid Arteri yol göstericiliğinde prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateral tarafta ise, Superior tiroid arterinin izlediği yol, inferior derin servikal lenf nodlarına yönelir. Bazı damarlar brakiosefalik ve derin servikal düğümlere boşalırken, diğerleri doğrudan torasik kanala dökülür. Lenf nodları, pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal, superior mediastinal, retrofarengeal, özofageal ve juguler zincir boyunca dağılım gösterir. Bu nodlar yedi düzeye ayrılır (18). (**Şekil 3**) Santral kompartman, karotis kılıfları arasında yer alırken, lateral kompartman damarların dış tarafında bulunur. Tiroid kanserleri, nadiren submaksiller

bezlere metastaz yapar ancak farklı bölgelerde yayılabilir ve santral nodları atlayarak doğrudan lateral bölgelere metastaz yapabilir (18, 23).



Şekil 4. A ve B. Boyundaki lenf nodları altı bölgeye ayrılabilir. Üst mediastinal nodlar yedinci seviyeyi oluşturur. (Brunicardi'den, 18)

2.4 Fizyoloji

Tiroid bezi, vücudun metabolizmasını düzenleyen önemli bir endokrin bezdir. Anatomik yapısı, tiroid hormonlarının sentezi ve salınımı, hormonların fizyolojik etkileri ve tiroid fonksiyonlarının regülasyonu gibi temel yönleri vardır. Tiroid folikülleri ve parafoliküler C hücreleri içerir. Hormon sentezi, iyodinasyon reaksiyonlarıyla foliküllerde gerçekleşir ve tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından uyarılır. Tiroid hormonları tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3), hücrel metabolizmayı düzenleyerek enerji üretimini artırır, bazal metabolik hızı yükseltir ve kalp hızı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve sinir sistemi fonksiyonlarını düzenler. Tiroid bezi, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve negatif feedback mekanizmaları ile kontrol edilir. Hipotiroidizm, hipertirodizm, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri gibi durumlar, tiroid fonksiyon anormallikleriyle ilişkilidir. Tiroid fizyolojisinin anlaşılması, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde önemlidir (24, 25).

2.4.1 İyot Metabolizması

Sağlıklı bir yetişkin için günlük iyot gereksinimi yaklaşık 0.1 mg'dır ve bu ihtiyaç balık, süt, yumurta gibi doğal gıdalardan veya iyotlu katkı maddeleri eklenmiş ürünlerden karşılanabilir. İyot, sindirim sisteminde hızla iyodür formuna dönüşür ve kana emilir.

Vücutta ekstraselüler alanda homojen dağılır ve tiroid bezi tarafından aktif olarak alınır. Tiroid bezi, vücudun toplam iyot içeriğinin %90'ından fazlasını depolar, bu da iyotun dengeli kullanılmasını sağlar. Vücuttaki iyotun yaklaşık üçte biri, böbrekler yoluyla atılır ve bu süreç, iyot seviyelerinin dengelenmesine yardımcı olur (18, 26).

2.4.2 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi

Tiroid hormonlarının sentezi karmaşık bir süreçtir ve birkaç adımdan oluşur. İlk olarak, iyot, Na^+/I^- simporteri aracılığıyla tiroisitlerin içine taşınır. İkinci adımda, tiroid globulin (Tg) içindeki tirozin kalıntıları, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından iyotlanarak monoiodotirozinler ve diiodotirozinler oluşturur. Üçüncü adımda, monoiodotirozinler ve diiodotirozinler molekülleri bir araya gelerek tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) oluştururlar. TSH tarafından uyarıldığında, Tg lizozomlarda hidrolize edilerek serbest iodoironinler (T_3 ve T_4) salınır. Son adımda, salınan mono ve diiodotirozinler deiyodine edilerek iyodür oluşturulur ve tekrar kullanılır. Tiroid hormonlarının salınımı, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini tarafından kontrol edilir. Hipotalamus, tirotropin releasing hormon (TRH) üreterek hipofizi uyarır ve bu da TSH salınımını artırarak tiroid hormonlarının salınımını teşvik eder (27, 28).

2.4.3 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Tiroid hormonları hücre içi sinyal transdüksiyonunda önemli bir rol oynar. Hücre zarından geçerek nükleer reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenlerler. T_4 , hücre içinde T_3 'e dönüşerek aktif formunu alır ve bu form, nükleer reseptörlere bağlanarak genetik materyali etkiler. Bu reseptörler insan kromozomlarının 3 ve 17. kromozomlarında bulunur ve ekspresyon seviyeleri hormonların konsantrasyonuna ve dokusal dağılımına bağlıdır. Tiroid hormonlarının hücresel etkileri geniş kapsamlıdır. Fetal beyin gelişimi ve iskelet olgunlaşması için kritiktirler, enerji metabolizmasını düzenleyerek bazal metabolik hızı, oksijen tüketimini ve ısı üretimini artırır. Kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptirler, bu da kalp hızını ve kontraksiyon gücünü artırır. Ayrıca, solunum merkezinin normal fonksiyonlarını sürdürmek, gastrointestinal motiliteyi düzenlemek ve kemik ile kas metabolizmasını kontrol etmek gibi çeşitli fizyolojik süreçlere etki ederler (29, 30).

2.5 Tiroid Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

2.5.1 Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıkları yaygın görülen endokrin bozukluklar arasındadır ve genellikle hafif belirtiler gösterir. Doğru teşhis için laboratuvar testleri önemlidir. Tiroid bezi, vücudun büyümesi ve gelişmesi için gerekli hormonları üretir. Hormon eksikliği hipotiroidizm, fazlalığı ise hipertiroidizm olarak adlandırılır ve her iki durum da metabolizmayı etkiler (30, 31). Tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle Tip 1 diyabet, otoimmün hastalıklar, yeni başlayan atriyal fibrilasyon, nedeni açıklanamayan depresyon ve anksiyete gibi durumlarda taranmalıdır. Çocuklar ve gençlerde büyüme ve davranış bozuklukları gösteren durumlar da değerlendirilmelidir. İyot eksikliği, tiroid bozukluklarının en yaygın nedenidir; ciddi eksiklik hipotiroidizme yol açabilirken, aşırı iyot alımı da olumsuz etkileyebilir. Tiroid fonksiyonu, hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki etkileşimle düzenlenir. Hipotalamus, tirotropin releasing hormon (TRH) salgılar ve bu, hipofizden TSH salınımını uyarır. TSH, tiroid bezine iyot alımını ve hormon üretimini düzenleyen sinyaller gönderir. Tiroid bezi, %85 T₄ ve %15 T₃ üretir. TSH ile tiroid hormonları arasında logaritmik bir ilişki vardır; serbest T₄'teki küçük değişiklikler bile TSH seviyesinde büyük dalgalanmalara neden olabilir (18, 31, 32).

2.5.1.1 Tirotropin Releasing Hormon (TRH)

TRH veya tiroliberin, bir tripeptid olup hipotalamus, beyin, tiroid bezinin C hücreleri, pankreasın β hücreleri, miyokard, prostat, testisler ve omurilikte bulunur. TRH üreten nöronlar katekolamin, leptin ve somatostatin gibi hormonlar tarafından uyarılır ve TRH sentez hızını etkiler. Hipotalamustan salgılanan TRH, porto venöz dolaşım yoluyla hipofiz bezine ulaşarak TSH salgılanmasını teşvik eder. TSH, tiroid bezindeki foliküler hücreleri uyararak tiroid hormonlarının üretimini artırır. Tiroid hormonları, geri bildirim mekanizmasıyla TRH üretimini düzenler; tiroid hormon seviyeleri arttıkça, hipotalamus tarafından TRH üretimi azalır ve homeostazis sağlanır. Hipofiz bezinin TSH salgılama fonksiyonunu değerlendirmek için TRH testi uygulanır. Bu testte, intravenöz yolla 500 μ g TRH verilir ve ardından 30 ve 60 dakika sonra TSH seviyeleri ölçülür. Normal bireylerde, TSH seviyelerinin en az 6 μ IU/mL artması beklenir. Bu test, daha önce sınırda hipertiroidizm hastalarını değerlendirmek için kullanılmıştır; ancak günümüzde hassas TSH testleri tercih

edilmektedir (18, 33). Tiroid fonksiyon testleri klinik bağlamda değerlendirilmelidir, çünkü hastalıklar, ilaç kullanımı ve gebelik bu sonuçları etkileyebilir. Özellikle gebelikte, trimesterlere özgü TSH ve T₄ referans aralıkları kullanılmalıdır. Tiroid hormonları, fetal beyin gelişimi, iskelet sisteminin olgunlaşması, kalp fonksiyonları, sindirim sistemi ve glukoz metabolizması gibi birçok vücut sistemini etkiler (18).

2.5.1.2 Tiroid Stimulan Hormon (TSH)

TSH, tiroid hormonlarının üretimini düzenleyen iki alt birimden oluşan bir glikoproteindir. 1965 yılında radyoimmün test yöntemiyle ilk kez ölçülen TSH, hipotalamik-hipofiz fonksiyonunun normal olduğu durumlarda güvenilir sonuçlar verir. TSH seviyelerinin doğru değerlendirilmesi için, hastanın hipertiroidizm veya hipotiroidizm tedavisi almamış olması önemlidir (34). TSH seviyeleri, hipofiz veya hipotalamik hastalık şüphesi olduğunda serum serbest T₄ (sT₄) seviyeleri ile değerlendirilmelidir. Genel tarama için TSH tek başına yeterli olabilir, ancak subklinik tiroid disfonksiyonu, merkezi hipotiroidizm, ilaç etkileri ve hastanede yatan hastaların teşhisi gibi durumlarda hem sT₄ hem de TSH analizlerine ihtiyaç vardır. Günümüzde, tiroid fonksiyon testleri genellikle otomatik immünometrik yöntemlerle yapılır. TSH'nin biyolojik aktivitesi ve glikozilasyonu nedeniyle serum TSH için normal referans aralıkları tartışmalıdır ve test yöntemine göre değişebilir (33, 35). TSH salgısı, sirkadiyen bir ritim izler; sabah erken saatlerde maksimum seviyelere ulaşır ve gece düşer (53). TSH ölçümleri arasında bireysel varyasyonlar bulunabilir, ancak bunlar genellikle anlamsızdır. Gebelikte, tiroid bezi büyüklüğü ve hormon üretimi artar, bu nedenle gebelik sırasında tiroid fonksiyonu sık değerlendirilir. Ancak, gebelik sırasında serum TSH için üst referans sınırının tanımlanması tartışmalıdır ve farklı kaynaklar farklı öneriler sunmaktadır (36).

2.5.1.3 Tiroid Hormonları (T₃, T₄)

Tiroid hormonları T₃ ve T₄, serumda otomatik immünometrik kemilüminesans yöntemleri kullanılarak ölçülür. Bu hormonlar, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TBPA) ve albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır. Toplam T₄ ölçümleri hem bağlı hem de serbest T₄'ü içerirken, toplam T₃ ölçümleri sadece bağlı T₃'ü içerir. Normal referans aralıkları laboratuvarlar arasında değişir; toplam T₄ için 4.6-11.2 mcg/dL, toplam T₃ için ise 75-195 ng/dL aralığındadır (37). Günümüzde serbest tiroid

hormon testleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır çünkü taşıyıcı proteinlerin konsantrasyonlarını etkileyen durumlar, toplam tiroid hormon düzeylerini yanıltıcı yapabilir. Serum tiroid hormon testleri genellikle rekabetçi immünoanalizler kullanılarak yapılır. Bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonları arttığında, serbest hormon seviyeleri düşer ve TSH salınımı artar; tersi durumda ise serbest hormon seviyeleri yükselir. Serbest T₄ testleri, T₄'ün %90'ını ölçer ve iki aşamalı bir test formatı kullanılarak gerçekleştirilir. Bu format, spesifik olmayan bağlanmanın azalması ve T₄ analoglarının kullanılmaması nedeniyle tek aşamalı testlere göre tercih edilir. Serbest T₄, serbest T₃'ten daha yüksek seviyelerde dolaştığı için, bu testin hassasiyeti serbest T₃ testlerinden daha iyidir (38).

2.5.1.4 Tiroid Antikorları

Tiroid antikorları, tiroid bezinin otoimmün bozukluklarında önemli rol oynayan immünolojik bileşiklerdir. Bu antikorlar arasında anti-tiroglobulin (anti-Tg), anti-tiroperoksidaz (anti-TPO) ve tiroid stimulan immünglobulin (TSI) bulunur. Anti-Tg ve anti-TPO antikorları genellikle tiroid fonksiyonunu belirlemez, fakat otoimmün tiroidit gibi hastalıkların varlığını gösterir. Örneğin, Hashimoto tiroiditinde anti-Tg ve anti-TPO antikorları sıklıkla yüksek seviyelerde bulunur. Bu antikorlar, Graves hastalığı, multinodüler guatr (MNG) ve nadiren tiroid neoplazmi gibi diğer durumlarda da artabilir. İmmünolojik yanıtların aktivasyonunu göstererek, tiroid bezine karşı bağışıklık sistemi yanıtlarını belirlerler. Tiroid kanserlerinde, tiroglobulin (Tg) ve kalsitonin gibi belirteçler tanı ve takipte önemlidir. Diferansiye tiroid karsinomu ve medüller tiroid karsinomu, bu belirteçlerin düzeylerinin izlenmesi yoluyla değerlendirilir (35).

2.5.1.5 Serum Tiroglobulin

Tiroglobulin (Tg), tiroid bezinde üretilen 660-kDa'lık bir glikoproteindir ve hormon içeriği ve glikozilasyon özellikleri farklılık gösterebilir. Tg seviyeleri, tiroid dokusunun zarar görmesiyle artabilir, ancak yüksek Tg seviyeleri doğrudan antikor üretimini tetiklemez. Özellikle diferansiye tiroid kanseri (DTK) vakalarında, total tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonu sonrası Tg, önemli bir tümör belirteci olarak kullanılır. Tg seviyeleri genellikle immünometrik testlerle ölçülür. DTK'li hastalarda Tg antikorlarının (anti-Tg) varlığı, Tg seviyelerinin yorumlanmasını zorlaştırabilir. Yüksek Tg-Ab seviyeleri, görüntüleme testlerinin (tiroid USG, I-131 tüm vücut taraması ve florodeoksiglukoz-pozitron emisyon

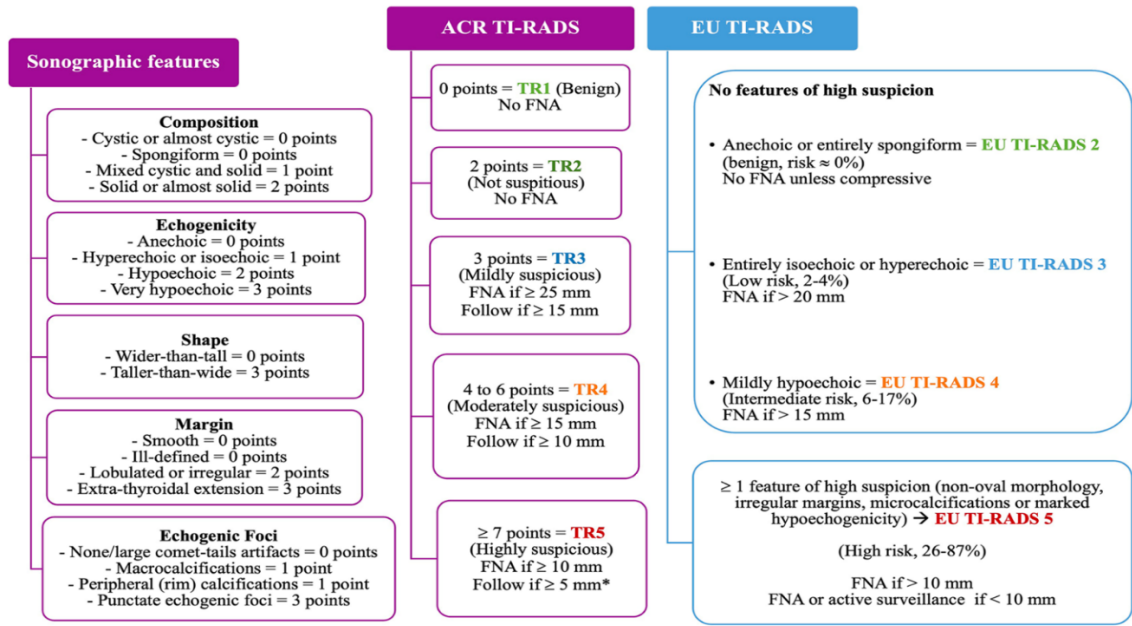
tomografisi-bilgisayarlı tomografi taraması) önemini artırır, çünkü bu testler Tg seviyelerinin yanıltıcı sonuçlarını düzeltebilir. Bu nedenle, DTK izlemi sırasında serum Tg seviyelerinin anti-Tg ile değerlendirilmesi önemlidir (35, 39).

2.5.1.6 Serum Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezindeki parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen 32 amino asitlik bir polipeptit hormondur ve vücuttaki kalsiyum seviyelerini düşürmeye yardımcı olur, ancak etkisi minimaldir. Normal serum kalsitonin seviyeleri 0-4 pg/mL arasındadır. Klinik olarak, kalsitonin medüller tiroid kanseri (MTK) tanısında önemli bir tümör belirteçidir. Ancak, kalsitonin seviyesinin yükselmesi MTK dışındaki durumlarda da görülebilir; C-hücresi hiperplazisi, otoimmün tiroidit, hiperkalsemi, kronik böbrek yetmezliği, bakteriyel enfeksiyonlar, gebelik, emzirme, bazı kanser türleri, belirli ilaçlar ve gıdalar bu duruma örnektir. Kalsitonin testi için numunelerin standart bir protokole göre alınması önemlidir: numuneler gece açlık sonrasında sabah alınır, buz üzerinde tutulur ve hızlıca laboratuvara iletilir. Numunelerin dondurulması da analiz öncesinde gereklidir (35).

2.5.2 Ultrasonografi

USG, tiroid nodüllerinin invaziv olmayan ve düşük maliyetli değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Fizik muayene veya görüntüleme çalışmaları sırasında rastlantısal olarak tiroid nodülü tespit edilen hastalarda USG yapılması önerilir ve bu süreçte servikal lenf düğümleri de değerlendirilmelidir. Ancak, tiroid nodülü olmayan hastalarda rutin olarak tiroid kanseri taraması için USG kullanımı tavsiye edilmez (40). USG, solid yapı, hipoekojenite, sınır düzensizliği, genişlikten daha uzun boy ve mikrokalsifikasyonlar gibi özelliklere dayanarak benign ve malign nodüller arasındaki ayrımı kolaylaştırır. Bu detaylar, tiroid sintigrafisinden ve fizik muayeneden daha fazla anatomik bilgi sağlar. Amerikan Radyoloji Birliği (ACR), 2015 yılında Tiroid Görüntüleme Rapor ve Data Sistemini (TI-RADS) yayınlamış olup, bu sistem tiroid nodüllerini 5 seviyeli bir sınıflama sistemi ile (TR1-TR5) raporlamaktadır (41, 42). Ayrıca European Thyroid Association TIRADS (EU-TIRADS) ve the Korean Society of Thyroid Radiology (K-TIRADS) sınıflama sistemleri de mevcuttur.



Şekil 5. TI-RADS Sınıflaması (Borges'den, 42)

Kısmen kistik olan nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kararı, USG bulguları dikkate alınarak verilmelidir. Ayrıca, USG'nin şüpheli servikal lenf düğümlerini tespit etmede de etkili olduğu ve malign tutulumu düşündüren belirli özellikleri tanımlayabildiği belirtilmektedir (43, 44).

2.5.3 Sintigrafi

Tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmek için çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan tekniklerden biri tiroid sintigrafisidir. Tiroid sintigrafisi, radyoaktif izotoplar kullanılarak gerçekleştirilir ve tiroid bezinin işlevsel durumunu değerlendirmek için önemlidir. Bu teknikte sıklıkla kullanılan izotoplar iyot-123 (I-123) ve iyot-131 (I-131)'dir. I-123, düşük doz radyasyon yayarak tiroid bezinin fonksiyonunu değerlendirir ve kısa yarı ömrü sayesinde hızla parçalanır. I-123 ile yapılan sintigrafi, lingual tiroidleri veya guatrı görüntülemek için etkilidir. I-131 ise daha uzun yarı ömre sahiptir ve diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda metastatik hastalığı taramak ve tedavi etmek için kullanılır. Sintigrafi sırasında elde edilen görüntüler, tiroid bezinin boyutu, şekli ve fonksiyonel aktivitesi hakkında değerli bilgiler sağlar. "Soğuk" lezyonlar, çevresel dokudan daha az radyoaktivite yakalayan alanları temsil ederken, "sıcak" lezyonlar artmış radyoaktivite gösteren alanları ifade eder. Malignite riski "soğuk"

lezyonlarda daha yüksektir ve bu tür lezyonlar genellikle daha fazla inceleme gerektirir. Tiroid sintigrafisinde ayrıca Teknesyum Tc 99m perteknetat (99mTc) gibi diğer izotoplar da kullanılır. Bu izotoplar, tiroid bezinin fonksiyonel aktivitesini değerlendirmek için tercih edilir ve kısa yarı ömre sahip olmaları ve düşük radyasyon maruziyeti avantajlarına sahiptirler (45, 46).

Tiroid kanserli hastalarda metastazları taramak için 18F-fluorodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) ile bilgisayarlı tomografi (BT) kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu yöntem, diğer görüntüleme teknikleri negatif olduğunda veya klinikte belirgin olmayan lezyonlar olduğunda kullanılır ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynar.

2.5.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)

BT ve MR, tiroid bezi ve peritiroidal lenf nodlarının yüksek çözünürlüklü ve detaylı görüntülerini elde etmek için yaygın olarak kullanılır. Bu teknikler, özellikle büyük, fiks veya substernal yerleşimli guatrın değerlendirilmesinde USG'nin sınırlı kaldığı durumlarda üstün etkinlik sağlar. BT ve MR, guatrın trakea ve vasküler yapılarla olan anatomik ilişkisini net bir şekilde ortaya koyar. Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi planlanan hastalarda, kontrast madde içermeyen BT taramaları tercih edilmelidir çünkü kontrast maddeler RAI'nin tiroid dokusu tarafından alınımını bozarak tedavinin ertelenmesine neden olabilir. Son yıllarda, kombine PET ve BT taramaları, Tg pozitif ancak RAI'ye dirençli tiroid tümörlerinin değerlendirilmesinde artan bir kullanım alanı bulmuştur. PET-BT taramaları, her iki modalitenin avantajlarını birleştirerek, özellikle bazı tiroid kanseri türlerinin tanı ve izlenmesinde önemli klinik faydalar sağlamaktadır. Bu ileri görüntüleme teknikleri, tiroid patolojilerinin daha doğru ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve hastaların tanı ve tedavi süreçlerine değerli katkılar sağlar. BT ve MR'ın sağladığı yüksek çözünürlüklü görüntüler klinik karar verme süreçlerini desteklerken, kombine PET-BT taramaları kompleks vakalarda ek bilgi sunarak daha etkili ve hedeflenmiş bir tedavi planlamasına olanak tanır (18).

2.5.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli ve yönlendirici testlerden biridir. Bu minimal invaziv prosedür, lokal anestezi gerektirmeyen, 25-gauge iğneler

kullanılarak yapılan basit ve güvenli bir yöntemdir. İİAB, tiroid nodülünden hücre örnekleri alarak sitolojik analiz yapılmasına olanak tanır ve USG eşliğinde veya USG olmadan gerçekleştirilebilir (47).

İİAB Uygulama Kriterleri

Nodül Özellikleri: Düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar veya çevresel kalsifikasyonlar içeren ve boyutu ≥ 1 cm olan nodüller biyopsi için uygundur.

Şüpheli USG Özellikleri: Laringeal sinir veya trakea gibi önemli anatomik yapılara yakın subkapsüler yerleşim gösteren, tiroid dışına uzanan, kenar kalsifikasyonları bulunan ve anormal servikal lenf düğümleri ile ilişkili nodüllerde İİAB endikedir.

Solid ve Hipoekoik Nodüller: Solid ve hipoekoik özellikler taşıyan ≥ 1 cm'lik nodüller, yüksek malignite riski (%70-90) nedeniyle İİAB gerektirir.

Özel Durumlar: Ailede tiroid kanseri öyküsü, tiroid kanseri ile ilişkili sendromlar, genç yaşta tiroid nodülü varlığı ve çocukluk çağı baş ve boyun radyasyonu öyküsü olan hastalarda, 1 cm'den küçük nodüller için de İİAB endikasyonu olabilir. Nodül İİAB için uygun değilse, anormal servikal lenf nodlarından sitoloji örneği alınabilir. 5 mm'den küçük nodüllerin biyopsisi teknik olarak zordur. Bu durumda, tanısal olmayan sonuç riski ve negatif sonucun güvenilirliği hastayla tartışılmalıdır.

Düşük Riskli Nodüller: Kistik, izoekoik, hiperekoik veya kısmen kistik nodüller, boyutları ≥ 1.5 -2 cm olduğunda biyopsi gerektirir. Bu nodüllerde malignite riski %5-10 arasındadır.

Süngerimsi Nodüller: Hacmin %50'sinden fazlası mikrokistik bileşenler içeren süngerimsi nodüller genellikle İİAB gerektirmez ve takip edilebilir. Ancak, ≥ 2 cm olan süngerimsi nodüllerde malignite riski %3'ün altındadır.

Multiple Nodüller: Birden fazla nodülü olan hastalar, tek nodülü olanlarla aynı malignite riskine sahiptir. Her nodül bağımsız olarak değerlendirilerek İİAB gerekliliği belirlenmelidir. MNG durumunda, biyopsi en büyük ve/veya sonografik olarak malign görünümlü nodülden yapılmalıdır.

Solid-Kistik Nodüller: Bu nodüllerden biyopsi alınırken, örnek nodülün solid kısmından alınmalıdır. Kistik içerik ise sitolojik inceleme için gönderilmelidir.

Tiroid nodüllerinin tedavisi, nodülün doğasına ve fonksiyonel durumuna bağlı olarak değişir. Malignite şüphesi taşıyan nodüllerde sonografik incelemeler sonucunda mutlaka İİAB yapılmalıdır. İİAB sonuçlarını standartlaştırmak ve malignite riskini sınıflandırmak için Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından Bethesda kriterleri geliştirilmiştir. İlk baskısı 2010 yılında yayınlanan bu sınıflama sistemi, tiroid İİAB sitolojisi için altı kategorili bir raporlama sistemi getirmiştir ve bu sistem 2017 yılında yayınlanan ikinci baskıda değişmeden kalmıştır. 2023 yılında yayınlanan üçüncü baskıyla birleşik terminoloji dahil edilerek ve tanısal isimlendirmedeki tekrarlar ortadan kaldırılarak raporlama sistemine daha yüksek derecede ayrıntı sağlanmıştır (48).

Bethesda (2023) Kriterlerine Göre Kategoriler ve Yönetim Yaklaşımları:

Tanısal Olmayan (Bethesda I): Yeterli hücre materyali içermeyen biyopsi sonuçlarını ifade eder. Tamamen kistik olmadıkça bu nodüller için USG rehberliğinde yeniden İİAB önerilir. Tekrarlanan İİAB'ler de tanısal sonuç vermezse ve USG'de malignite şüphesi bulunmuyorsa nodül yakından izlenebilir. Ancak, USG'de yüksek malignite şüphesi varsa, nodülün büyümesi veya klinik risk faktörleri mevcutsa cerrahi müdahale önerilir. Yeni Bethesda sınıflamasına göre, erken tekrarlanan İİAB'lerin %80'inde teşhis için yeterli materyal elde edilebildiğinden, işlem tekrarının üç ay geciktirilmesi gerekmez.

Benign Nodüller (Bethesda II): Benign sitolojiye sahip nodüller genellikle izlem gerektirir ve ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaz. Güncellenen Bethesda sınıflamasında "benign foliküler nodül" yerine "foliküler nodüler hastalık (FNH)" terminolojisi önerilmektedir. Nodül boyutunda %50'den fazla hacim artışı veya %20'den fazla çap artışı, şüpheli USG özellikler veya nodülde yeni özelliklerin gelişmesi durumunda yeniden değerlendirme yapılmalıdır (49).

Önemi Belirsiz Atipi (AUS) (Bethesda III): AUS, doğrudan cerrahi yerine tekrar İİAB veya moleküler testler yapılmasını gerektirir. Nükleer atipili-AUS ve Diğer-AUS olarak iki alt tipe ayrılmıştır. Nükleer atipili grupta diğer atipi gruplarına göre iki kat daha yüksek malignite riski vardır. Moleküler testler sonuç vermiyorsa, klinik ve USG risk faktörleri değerlendirilerek takip veya tanı amaçlı cerrahi yapılabilir.

Foliküler Neoplazi (Bethesda IV): 2023 yılında "Foliküler Neoplazi Şüphesi" tanımının kullanımına son verilmiştir. Histolojide foliküler neoplazi (FN) terimi, düşük riskli

foliküler tiroid neoplazmlarına karşılık gelir. Onkositik foliküler neoplazm (FN-OFN) kategorisi, onkositik hücrelerden oluşan aspiratlar için önerilir. FN tanısı alan vakaların yaklaşık %30'u cerrahi rezeksiyonda benign foliküler nodüler hastalık olarak çıkar. Bu kategoriye giren hastalarda tanı amacıyla lobektomi veya total tiroidektomi önerilir. Moleküler testlerin yapılamadığı durumlarda cerrahi müdahale tercih edilmelidir.

Malignite Şüphesi (Bethesda V): Papiller tiroid kanserine benzeyen ancak kesin olmayan özelliklere sahip lezyonları içerir. Malignite riski %67-83 olup genellikle cerrahi müdahale gerektirir. Moleküler markerlar bu kategori için kullanılmamalıdır, ancak mutasyon analizi lobektomi ve total/totale yakın tiroidektomi arasında seçim yapılırken yardımcı olabilir.

Malign (Bethesda VI): Papiller tiroid kanseri (PTK), medüller tiroid kanseri (MTK), yüksek dereceli foliküler hücre türevli tiroid karsinomu, lenfoma, anaplastik kanser ve tiroid metastatik kanseri bulunur. Malignite riski %97-100 olup, cerrahi müdahale gerektirir. Tiroidle sınırlı, servikal lenf nodları veya yüksek dereceli özellikleri olmayan biyopsi ile kanıtlanmış papiller mikrokarsinom için cerrahi riski yüksek olan hastalarda cerrahiye alternatif olarak yakın takip düşünülebilir (47).

2.6 Benign Tiroid Hastalıkları

2.6.1 Hipertiroidi ve Tirotoksikoz

Hipertiroidi ve tirotoksikoz, dolaşımdaki aşırı tiroid hormonunun klinik belirtilerini göstermelerine rağmen farklı nedenlere dayanır. Hipertiroidi, tiroid bezinin aşırı hormon üretimi ile karakterize edilirken, tirotoksikoz vücutta artmış tiroid hormonlarının varlığına işaret eder. Hipertiroidinin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır, bağışıklık sistemi tiroid bezini uyararak aşırı hormon üretimine neden olur. Tirotoksikoz ise genellikle tiroiditin yol açtığı geçici hormon salınımı sonucu oluşur. Subklinik hipertiroidi, düşük TSH ve normal sT₄ ve sT₃ seviyeleri ile tanımlanır. Düşük TSH ve yüksek sT₄/sT₃ seviyeleri hipertiroidi veya tirotoksikoz olarak değerlendirilir. Hipertiroidi ve tirotoksikozun ayırt edilmesinde radyoaktif iyot uptake testi (RAIU) önemli bir diagnostik araçtır. Yüksek RAIU, Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr gibi durumlarda görülürken, düşük RAIU tiroiditin belirtisidir. Bu sınıflandırma doğru tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritiktir (50, 51).

2.6.2 Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en yaygın nedeni olup, otoimmün bir bozukluk olarak tanımlanır. Tiroid bezinin yaygın ve düzgün bir şekilde büyümesi ile karakterizedir ve genellikle 40-60 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülür. Bu durum, tiroid hormonlarının aşırı üretimi ve çeşitli ekstra-tiroidal belirtilerle kendini gösterir. Graves hastalığının otoimmün sürecinin başlangıç nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, doğum sonrası dönem, aşırı iyot alımı, lityum tedavisi ve bazı enfeksiyonlar tetikleyici olabilir. Genetik yatkınlık da önemlidir; belirli insan lökosit antijeni haplotipleri hastalıkla ilişkilidir. Bağışıklık sistemi, tiroid hücrelerine karşı otoantikorlar geliştirerek aşırı tiroid hormonu üretimine neden olur (50, 51).

Graves hastalığının klinik belirtileri, hipertiroidizme bağlı genel belirtiler ve hastalığa özgü belirtiler olarak ikiye ayrılır. Hipertiroidizm belirtileri arasında ısı intoleransı, artan terleme, susama, kilo kaybı, çarpıntı, sinirlilik, yorgunluk, titreme, artan bağırsak hareketleri ve ishal bulunur. Kadınlarda adet düzensizlikleri, çocuklarda hızlı büyüme ve yaşlılarda kardiyovasküler komplikasyonlar gözlenir. Fizik muayenede kilo kaybı, sıcak ve nemli cilt, taşikardi, genişlemiş nabız basıncı, titreme, kas erimesi ve hiperaktif tendon refleksleri görülür. Hastalığa özgü belirtiler arasında oftalmopati (%50), dermopati (%1-2) ve jinekomasti bulunur. Tiroid bezinin diffüz büyümesi, üfürüm ve supraklavikular bölgede venöz uğultu da mevcuttur. Graves hastalığının tanısı, düşük TSH ve yüksek sT₄ veya T₃ düzeyleri ile konur. Tiroid USG ve I-123 taraması tanıda yardımcı olabilir (50, 51). Tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar (Propil tiyourasil ve metimazol) ile tiroid hormonlarının aşırı üretiminin kontrolü, RAI ile tiroid bezi hiperfonksiyonunun kalıcı olarak azaltılması ve cerrahi tedavi bulunur. Cerrahi tedavi, RAI veya antitiroid ilaçların kullanılamadığı durumlarda tercih edilir ve ameliyat öncesi hastaların tiroid hormonları düzenlenir (52-54).

2.6.3 Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)

Toksik MNG, genellikle yaşlı bireylerde görülen, otonom hale gelen çok sayıda tiroid nodülünün hipertiroidizme yol açtığı bir klinik durumdur. Toksik MNG, genellikle nontoksik MNG öyküsü olan hastalarda gelişir ve belirtiler yavaş yavaş ortaya çıkar. Hipertiroidizm belirtileri sinsi bir şekilde ilerler ve düşük doz tiroid hormonu baskılayıcı

tedavi ile belirgin hale gelebilir. Belirtiler arasında T_3 toksikozu, atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği bulunur. Yaşlı hastalarda hipertiroidizm bazen sadece kardiyak belirtilerle kendini gösterebilir. Tanıda serum TSH seviyesinin baskılanmış, sT_4 ve T_3 seviyelerinin yüksek olduğu kan testleri kullanılır. RAIU, tiroid bezinde artmış radyoaktif iyot tutulumu gösterir ve bu durum çok sayıda otonom nodülün varlığını doğrular. Tedavi seçenekleri arasında RAI tedavisi ve cerrahi müdahale bulunur. Cerrahi tedavi total veya near-total tiroidektomi şeklinde gerçekleştirilir. RAI tedavisi, cerrahi risk taşıyan yaşlı hastalarda tercih edilir ve toksik MNG'de daha yüksek dozlar gerektirir. Tedavi sonrası tiroidit ve akut hava yolu tıkanıklığı riski vardır (18, 50, 51).

2.6.4 Hipotiroidi

Hipotiroidizm, dolaşımdaki tiroid hormonlarının yetersizliği sonucu ortaya çıkan ve yenidoğanlarda kretenizme yol açabilen ciddi bir endokrin bozukluktur. Anne karnında tiroid bezinin gelişimindeki yetersizlik kretenizme yol açar, bu da karakteristik yüz özellikleri ve cücelik ile kendini gösterir. Erken tanı ve tedavi nörolojik hasarı önler. Çocukluk veya ergenlik döneminde gelişen hipotiroidizm, büyüme gecikmeleri ve karın şişliği gibi belirtilerle kendini gösterir. Yetişkinlerde yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı, kabızlık ve cilt değişiklikleri gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Hipotiroidizm, düşük sT_3 ve T_4 seviyeleri ile karakterizedir. Primer hipotiroidizmde serum TSH seviyeleri yüksektir, sekonder hipotiroidizmde ise TSH düşüktür. Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid otoantikörleri yüksektir. Elektrokardiyogramda T dalgalarının düzleşmesi veya ters dönmesi ile azalmış voltaj gözlemlenir. Hipotiroidizm tedavisinde levotiroksin (T_4) hormonu kullanılır. Başlangıç dozu genellikle 100 μg 'dir, ancak yaşlılar ve kalp hastalığı olanlar için daha düşük dozlar önerilir. Tedavi, TSH seviyelerine göre ayarlanır ve ciddi vakalarda tedavi öncesi elektrokardiyogram alınmalıdır. Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların tedavisi tartışmalıdır (55-57).

2.6.5 Tiroidit

Tiroidit, tiroid bezinin iltihaplanması ile karakterize edilen ve akut, subakut ve kronik formlar olarak sınıflandırılan çeşitli hastalıkları ifade eder. Her form belirgin klinik belirtiler ve histolojik özelliklerle ayırt edilir. Akut tiroidit, tiroid bezinin enfeksiyonu sonucu oluşan nadir bir durumdur. Streptococcus ve anaeroblar en yaygın etkenlerdir. Belirtiler arasında

şiddetli boyun ağrısı, ateş, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı bulunur. Tedavi parenteral antibiyotikler ve apselerin drenajını içerir. Persistan apseler veya açık drenajın başarısız olduğu durumlarda tiroidektomi gerekebilir. Subakut tiroidit, ağrılı ve ağrısız formlar olarak sınıflandırılır. Ağrılı form, viral enfeksiyon sonrası gelişir ve genellikle boyun ağrısı ile karakterizedir. Hastalık hipertiroidi, ötiroidi, hipotiroidi ve iyileşme fazlarıyla ilerler. Tedavi semptomatiktir ve aspirin veya nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar kullanılır; ciddi vakalarda steroidler gerekebilir (58-61).

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir süreç sonucu gelişir. En yaygın belirtiler, ağrısız anterior boyun kitlesi ve hafif büyümüş tiroid bezidir. Hastaların %20'si hipotiroidi, %5'i ise hipertiroidi ile başvurur. Tedavi, belirgin hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasmanıdır. TSH seviyeleri >10 $\mu\text{IU/mL}$ olan veya guatr ya da anti-TPO antikoru bulunan hastalarda tedavi önerilir. Riedel tiroiditi, tiroid parankiminin fibröz doku ile yer değiştirmesi ile karakterize nadir bir tiroidit formudur. Haftalar ila yıllar süren ağrısız, sert bir boyun kitlesi olarak kendini gösterir. Belirtiler arasında disfaji, dispne ve ses kısıklığı bulunur. Tedavi trakeanın dekompresyonu ve tiroid hormon replasmanını içerir. Kortikosteroidler ve tamoksifen bazı hastalarda semptomatik iyileşme sağlayabilir (62-65).

2.7 Malign Tiroid Hastalıkları

2.7.1 Papiller Karsinom

PTK, iyot açısından yeterli beslenen bölgelerde en sık görülen tiroid malignitesidir ve tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Çocuklarda ve radyasyona maruz kalan bireylerde daha yaygındır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülür ve genellikle 30-40 yaş aralığında teşhis edilir. Hastalar genellikle boyunda yavaş büyüyen ağrısız bir kitle ile başvurur. Disfaji, dispne ve disfoni gibi belirtiler ileri evrelerde ortaya çıkar. Lenf nodu metastazları özellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde yaygındır. PTK tanısı genellikle fizik muayene ve tıbbi öykü ile başlar, tiroid kitlesi veya lenf nodunun İİAB'si ile doğrulanır. Tam boyun USG, lenf nodu metastazlarını değerlendirmek için kullanılır. PTK genellikle sert ve beyazımsı bir görünüme sahiptir. Histolojik olarak papiller çıkıntılar, foliküler yapılar ve karakteristik nükleer özellikler (Orphan Annie nükleusları) ile tanımlanır. Psammoma cisimcikleri sıklıkla mevcuttur. PTK'nin çeşitli varyantları, genellikle daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Tümörler nadiren komşu yapılara invaze olabilir (66-68).

PTK tedavisinde total veya near-total tiroidektomi önerilmektedir. Düşük riskli küçük ve tek taraflı tümörler için optimal cerrahi yönetim tartışmalıdır. Total tiroidektomi savunucuları, RAI kullanımını mümkün kılarak metastatik hastalığı etkin şekilde tespit edip tedavi etmenin avantajlarını vurgular. Profilaktik santral diseksiyon, ileri evre hastalarda önerilir. Biyopsi ile kanıtlanmış lateral boyun lenf düğümü metastazları, modifiye radikal veya fonksiyonel boyun diseksiyonu ile yönetilir. AGES (Age, Grade, Extra thyrodial invasion and Size), MACIS (distant Metastases, Age, Completeness of original surgical resection, extra thyroidal invasion and Size) ve AMES (Age, Metastases, Extra thyroidal spread, Size) gibi sınıflandırma sistemleri, hastaların risk düzeylerini belirlemek ve uygun tedavi stratejilerini geliştirmek için kullanılır. TNM sınıflandırma sistemi tümörün büyüklüğü, lenf nodlarındaki tutulum ve metastazların varlığına göre hastaları gruplar. BRAF V600E mutasyonu gibi moleküler ve genetik belirteçler de tedavi ve takipte önemlidir (40, 69-72).

2.7.2 Foliküler Karsinom

Foliküler karsinom, tüm tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturur ve özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaygındır. Kadınlarda daha sık görülür ve genellikle 50 yaş civarında teşhis edilir. Klinik olarak, hızla büyüyen bir tiroid nodülü veya uzun süredir mevcut olan guatr ile kendini gösterir. Ağrı nadiren görülür ve nodül içine kanama olmadıkça ortaya çıkmaz. Servikal lenf nodu tutulumu nadirdir (%5), ancak uzak metastazlar mevcut olabilir. İİAB, foliküler karsinom ile benign foliküler lezyonları ayırt etmekte yetersiz kalabilir. Moleküler belirteçler (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX/PPAR γ ve mikroRNA'lar) ve TSH-R mRNA seviyelerinin ölçülmesi tanıya yardımcı olabilir. Veracyte gibi gen ekspresyon testleri de tanı sürecinde umut verici gelişmelerdir. Foliküler karsinomlar genellikle kapsüllüdür ve mikroskop altında foliküller içerir. Kötü huyluluk, kapsül ve damar invazyonunun varlığı ile tanımlanır. Minimal invaziv tümörler kapsülün dışına sınırlı invazyon gösterirken, geniş invaziv tümörler büyük damar invazyonu ve geniş tümör invazyonu ile karakterizedir (73-76).

İİAB ile foliküler lezyon tanısı konan hastaların çoğunluğunda (%80'den fazla) benign adenomlar bulunur, bu nedenle tiroid lobektomisi yapılmalıdır. Büyük (>4 cm) veya anormal hücrelere sahip lezyonlarda total tiroidektomi önerilir. Ameliyat sırasında frozen

incelemesi genellikle yardımcı değildir. Total tiroidektomi, kapsül veya damar invazyonu olan foliküler karsinom teşhisi konusunda gereklidir, çünkü I-131 ile metastatik hastalığı tespit etmek ve tedavi etmek mümkündür. Kötü prognoz, 50 yaşın üzerinde olma, büyük tümör boyutu (>4 cm), yüksek tümör derecesi, belirgin vasküler invazyon, tiroid dışı yayılma ve tanı anında uzak metastazlar ile ilişkilidir. Foliküler tiroid kanserinden 10 yıllık kümülatif mortalite %15 ve 20 yıllık kümülatif mortalite %30'dur (76-78).

2.7.3 Hürthle Hücreli Karsinom

Hürthle hücreli karsinomlar (Onkositik hücreli karsinom), tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından foliküler tiroid kanserinin bir alt tipi olarak sınıflandırılan nadir fakat önemli malignitelerdir. Bu tümörler, mitokondri açısından zengin eozinofilik hücre tabakaları içerir ve genellikle multifokal ve bilateral olma eğilimindedir. Hürthle hücreli karsinomların %30'u multifokal ve bilateral olarak görülür. Bu tümörlerin %25'i lokal lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yapma eğilimindedir ve 10 yıl içinde %20 mortalite oranına sahiptir. Histolojik olarak, eozinofilik, granüler sitoplazmaya sahip büyük poligonal hücreler ve belirgin nükleolus içerir. Tanı genellikle zordur çünkü İİAB, benign ve malign Hürthle hücreli lezyonları ayırt etmekte yetersizdir. Kesin tanı cerrahi rezeksiyon ve histopatolojik inceleme ile konur. Vasküler veya kapsüller invazyon maligniteyi belirlemede kritik rol oynar. İmmünohistokimya, tanıyı desteklemek için kullanılabilir (79-81).

Unilateral Hürthle hücreli adenomlar için lobektomi ve istmektomi yeterlidir. İnvaziv neoplazmlar için total tiroidektomi önerilir. RAI tedavisi genellikle etkisizdir, ancak kalan tiroid dokusunu ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Tg seviyelerinin izlenmesi, rezidüel veya rekürren hastalığı belirlemede önemlidir. Prognoz, tümörün boyutu, vasküler invazyon derecesi, metastaz varlığı ve cerrahi müdahalenin kapsamı gibi faktörlere bağlıdır. Erken evrede tanı konulan ve uygun şekilde tedavi edilen hastaların prognozu daha iyidir. Hastaların takibi Tg seviyelerinin ölçülmesi ve boyun ultrasonografisi ile yapılır. Radyoaktif iyot taraması sınırlı etkinliğine rağmen bazı hastalarda kullanılabilir (81-83).

2.7.4 Medüller Karsinom

Medüller tiroid karsinomu (MTK), parafoliküler veya C hücrelerinden köken alır ve kalsitonin hormonu salgılar. MTK'nın çoğu sporadik olarak gelişirken, ailesel MTK, Multipl

Endokrin Neoplazi tip 2A (MEN2A) ve tip 2B (MEN2B) ile ilişkilidir. RET protoonkogenindeki mutasyonlar bu sendromların temelini oluşturur. MTK'lı hastalar genellikle boyunda ağrısız bir kitle ile başvurur. Semptomlar arasında ağrı, disfaji, dispne ve disfoni bulunabilir. Hastalık ilerlediğinde karaciğer, kemik ve akciğerler gibi uzak organlara metastaz yapabilir. Ailesel vakalar daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. MTK tanısı, klinik öykü, fizik muayene, serum kalsitonin ve CEA seviyelerinin yükselmesi ve İİAB ile konur. RET mutasyonlarının tespiti ailesel MTK teşhisinde kritiktir. MTK'lı hastaların %25'i ailesel hastalığa sahiptir ve RET nokta mutasyonları için taranmalıdır. MTK'ları, kollajen ve amiloid ile ayrılmış neoplastik hücre tabakalarından oluşur. Hücreler poligonal veya iğ şeklindedir. Amiloid varlığı önemli bir tanı bulgusudur ve kalsitonin için immünohistokimya yaygın olarak kullanılır (84-87).

MTK tedavisinde total tiroidektomi en etkili yöntemdir. Ailesel vakalarda, RET mutasyonu doğrulandıktan sonra profilaktik tiroidektomi önerilir. Merkezi kompartman lenf düğümleri tutulduğunda, iki taraflı profilaktik merkezi boyun düğüm diseksiyonu uygulanmalıdır. Uzak metastazı olmayan hastalarda, ipsilateral veya bilateral lateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Lokal olarak tekrarlayan veya yaygın metastatik hastalık durumunda, tümör debulking işlemi semptomları hafifletebilir. Radyoaktif iyot tedavisi genellikle etkisizdir. RET kinazına yönelik çeşitli hedeflenmiş tedaviler araştırılmaktadır. Vandetanib, ileri ve progresif MTK tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Profilaktik cerrahiler, RET mutasyonu taşıyan hastalarda sağkalım oranlarını artırmakta ve çoğu hastayı kalsitonin serbest hale getirmektedir. Prognoz, hastalığın evresine bağlıdır. Erken evrelerde 10 yıllık sağkalım oranı %80 iken, lenf düğümü tutulumu olan hastalarda bu oran %45'e düşer. Non-MEN ailesel MTK hastalarında sağkalım oranı en yüksek olup, MEN2A, sporadik MTK ve MEN2B hastalarında daha düşük oranlar gözlenir (88-90).

2.7.5 Anaplastik Karsinom

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK), tiroid kanserlerinin en nadir ve en agresif türlerinden biridir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Genellikle kadınlarda daha sık görülür ve 60'lı ve 70'li yaşlarda ortaya çıkar. Hızlı ilerleyen yapısı nedeniyle erken tanı ve tedavi büyük önem taşır. ATK'lı hastalar genellikle boyunda hızla büyüyen ve ağrılı bir kitle ile başvururlar. Disfoni, disfaji ve dispne

gibi semptomlar sıkça görülür. Tümör genellikle büyük olup çevre dokulara yapışmış veya ülserasyon ve nekroz alanlarına sahip olabilir. Lenf düğümleri genellikle palpabl olup metastatik yayılım belirtileri mevcuttur. Tanı, İİAB ile dev ve çok çekirdekli hücrelerin tespit edilmesiyle doğrulanır. İmmünohistokimyasal belirteçler, diğer tanıları ekarte etmek için yardımcı olabilir. Kesin tanı için bazen çekirdek veya insizyonel biyopsi gerekebilir. Makroskobik olarak, anaplastik tümörler sert ve beyazımsı görünümündedir. Mikroskobik incelemede iğ hücre, skuamoz ve pleomorfik dev hücre paternleri görülür (91, 92).

ATK, en agresif tiroid malignitelerinden biridir ve tanı konulduktan sonra hastaların çoğu altı ay içinde hayatını kaybeder. Tedavi yöntemleri genellikle yetersiz kalmıştır. ATA, anaplastik kanserli hastaların yönetimi için kılavuzlar yayınlamıştır. Rezektabiliteyi değerlendirmek için USG, BT, MR veya PET-BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. İntratiroidal kitleye sahip hastalar için total veya near-total tiroidektomi ve terapötik lenf düğümü diseksiyonu önerilir. Ekstratiroidal yayılım varsa, makroskobik tüm hastalığın çıkarılabileceği durumlarda en blok rezeksiyon düşünülmelidir. Trakeostomiden hava yolu kaybı riski olmadıkça kaçınılmalıdır. İyi performans durumuna sahip ve metastatik hastalığı olmayan hastalara cerrahi müdahale sonrasında ek tedavi olarak radyoterapi önerilmelidir. Sitotoksik kemoterapi, genellikle taksan, antrasiklin ve platin kombinasyonları ile uygulanır ve bu ajanlar, özellikle rezektabl olmayan hastalarda neoadjuvan olarak da kullanılmaktadır (93, 94).

2.8 Tiroid Cerrahisi

Tiroid hastalıklarında ameliyatın amacı, çevredeki yapıları korurken hastalıklı tiroid dokusunu uygun cerrahi sınırlar ile çıkartmaktır. Cerrahi tedavinin endikasyonları tiroid kanserinin yanında dev guatr, nodüler guatr, hipertiroidizm, Graves gibi benign sebepleri de içermektedir.

Hastalar ameliyat öncesinde anemnez, fizik muayene, kan değerleri, görüntüleme ve varsa İİAB sonuçları ile değerlendirilmelidir. Hastaya potansiyel komplikasyonlar, alternatif tedavi seçenekleri ve cerrahi prosedürler ile ilgili detaylı bilgi verilmelidir.

Cerrahi tedavide lobektomi, lobektomi ve istmektomi, subtotal tiroidektomi, near-total tiroidektomi, total tiroidektomi seçenekleri mevcuttur.

Günümüzde açık cerrahinin yanı sıra, minimal invaziv cerrahi seçenekleri de mevcuttur. Bunlar minimal invaziv açık tiroidektomi, minimal invaziv video yardımlı tiroid cerrahisi (MIVAT), saf endoskopik yöntemler (supraklavikular, aksiller, meme, retroaurikular alandan yaklaşım), natürel orifis transluminal endoskopik cerrahi (NOTES), trans oral endoskopik tiroidektomi (TOET), aksiller yaklaşımlı robotik tiroid cerrahisi olarak detaylandırılabilir.

Bununla birlikte, bu minimal invaziv tiroid cerrahisi yöntemleri hala genel olarak sınırlı bir uygulanabilirliğe sahiptir. İnsizyon boyutu minimize edilmiş açık tiroidektomi yöntemleri hala daha yaygın bir kabul gören yaklaşım olarak ön planda kalmaktadır.

2.9 Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları

2.9.1 Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm, tiroid cerrahisi sonrası paratiroid bezlerinin hasar görmesi veya çıkarılması sonucu ortaya çıkan bir komplikasyondur ve hipokalsemiye yol açar. Tiroid cerrahisi geçiren hastaların %1-3'ünde operasyondan 6 ay sonrasında düzelmeyen hipoparatiroidi (kalıcı hipoparatiroidizm) gelişme riski bulunmaktadır. Hipokalsemiye bağlı olarak kas krampları, spazmlar, parmak uçlarında, dudaklarda ve dilde uyuşma, karıncalanma, anksiyete, depresyon, konfüzyon ve nöbetler gibi belirtiler görülür. Kardiyak aritmi ve hipotansiyon da görülebilir. Serum kalsiyum seviyelerinin düşük olması hipoparatiroidizmi işaret eder. Serum PTH seviyelerinin düşük veya normal olması, yüksek fosfat seviyeleri tanıyı doğrular. Tedavi, oral kalsiyum ve D vitamini replasmanı ile yapılır. Hipomagnezemi varsa, magnezyum takviyeleri de eklenir (95-97).

2.9.2 Sinir Hasarı

RLN hasarı, tiroid cerrahisinin önemli komplikasyonlarından biridir. Ses tellerinin motor fonksiyonlarını etkileyebilir ve ses kısıklığı, yutma zorluğu ve nefes darlığı gibi semptomlara yol açar. Ses kısıklığı, sesin zayıflaması, yutma güçlüğü ve nefes darlığı belirtileridir. Geçici hasar vakalarında ses ve konuşma terapisi uygulanır. Kalıcı hasar durumlarında cerrahi müdahale gerekebilir (98, 99).

2.9.3 Hematom ve Kanama

Tiroid cerrahisi sonrası hematom ve kanama, cerrahi alan içinde kan birikmesi ve devam eden kanama durumlarını ifade eder. Bu komplikasyonlar %1-2 arasında değişen bir insidansa sahiptir ve ciddi riskler taşır. Şişlik, ağrı ve morarma yaygın belirtilerdir. Büyük hematomlar veya ciddi kanamalar cerrahi müdahale gerektirir. Küçük hematomlar genellikle konservatif tedavi ile yönetilir (100).

2.9.4 Enfeksiyon

Cerrahi alan enfeksiyonu nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyondur. Enfeksiyon insidansı %0,09 ile %2,9 arasında değişmektedir. Cerrahi bölgedeki kızarıklık, şişlik, ağrı ve akıntı enfeksiyon belirtileridir. Tedavi genellikle antibiyotiklerle yapılır. Derin enfeksiyonlarda intravenöz antibiyotikler ve apse drenajı gerekebilir (101).

3.MATERYAL METOD

Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Başhekimlik izni alındıktan sonra etik kurul başvurusu yapıldı. 17.03.2021 tarihli 2021/85 protokol numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde yürütüldü.

1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'ne başvurmuş ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme için değerlendirme kriterleri:

- Herhangi bir zamanda “benign” İİAB sonucu olmak
- 18 yaş üzeri olmak

Çalışma dışı bırakılan hastalar:

- Eş zamanlı malignite şüpheli İİAB
- Eş zamanlı baş-boyun tümör cerrahisi geçirenler
- Biyopsi sonrası takibe gelmeyen hastalar
- Takip süresi 1 yıla ulaşmayan hastalar
- Tiroid kanseri ya da tiroid cerrahi öyküsü olup patolojisi bilinmeyen hastalar

Hastaların yaş, cinsiyet, İİAB yapılan kısım (istmus, sağ, sol, bilinmeyen), İİAB öyküleri, Bethesda I ve III İİAB sonucu öyküleri, takiplerindeki USG ve İİAB sonuçları, cerrahi patoloji sonuçları incelendi.

Ocak 2010-Aralık 2023 tarihleri arasında en az 1 yıl boyunca, USG veya aynı nodüle İİAB yapılan hastalar “takipli” olarak değerlendirildi. 1 yıllık takip süresini dolduramayan veya sonuçlarına ulaşamayan hastalar “takipsiz” olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi veya biyopsi yapılmayan hastalarda son USG tarihine, biyopsi yapılanlarda ise son biyopsi tarihine göre takip süreleri belirlendi. Takip sürecinde cerrahi olan hastalarda takip sonucu hastanın nihai cerrahi patoloji sonucu olarak belirlendi. Primer sonlanım hasta bazlı olarak en son yapılan tetkike göre (aynı anda USG ve biyopsi varsa biyopsi sonucuna göre, cerrahi ise nihai patoloji sonucuna göre) belirlendi. Veri taramasında

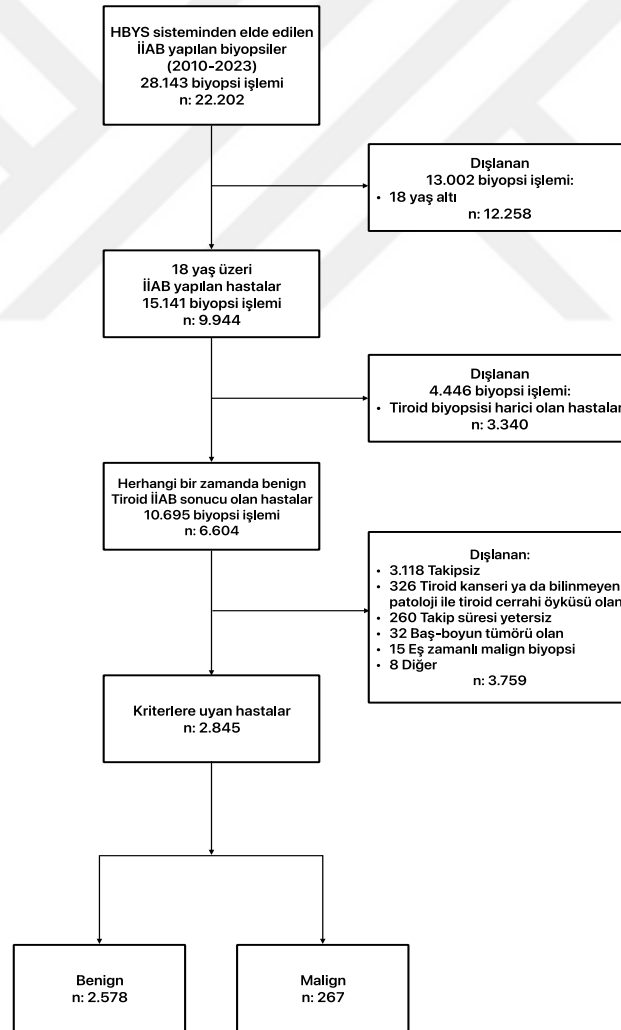
En az 1 yıllık USG takibinde, en az iki nodül çapında en az 2 mm'lik bir artış ile $\geq\%20$ artış olan veya en az 1 yıllık USG takibinde, nodül hacminde $>\%50$ artış olan veya lokal kompresyon semptomları veya cerrahi ile doğrulanmış malign patoloji sonucu olan hastaların takipleri “malign” olarak sonlandırıldı.

En az 1 yıllık USG takibinde, en az iki nodül çapında en az 2 mm'lik bir artış ile $\geq\%20$ artış olmayan veya en az 1 yıllık USG takibinde, nodül hacminde $>\%50$ artış olmayan, takipteki biyopsileri benign sonuçlanan veya cerrahi patoloji sonuçları subakut granülomatöz tiroidit, adenomatöz guatr, foliküler nodüler hastalık, foliküler adenom, granülomatöz tiroidit, Hürthle hücreli adenom gelen hastaların takipleri “benign” olarak sonlandırıldı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi HBYS sisteminden ‘80293044’, ‘80293045’, ‘90930044’, ‘90928044’, ‘90929044’ işlem kod numaraları ile elde edilen iğne biyopsi işlemi yapılan tüm hastaların biyopsi sonuçları (28.143 biyopsi işlemi) incelendi. Bunlar arasından tiroid İİAB yapılan 18 yaş üzeri tüm hastalar uygunluk açısından değerlendirildi (9.944 hastanın 15.141 biyopsi sonucu). Herhangi bir zamanda “benign” olarak sınıflandırılan İİAB sonucu olan 6.604 hastanın takiplerindeki 16.733 USG raporu, 10.695 İİAB ve 633 cerrahi verileri incelendi.

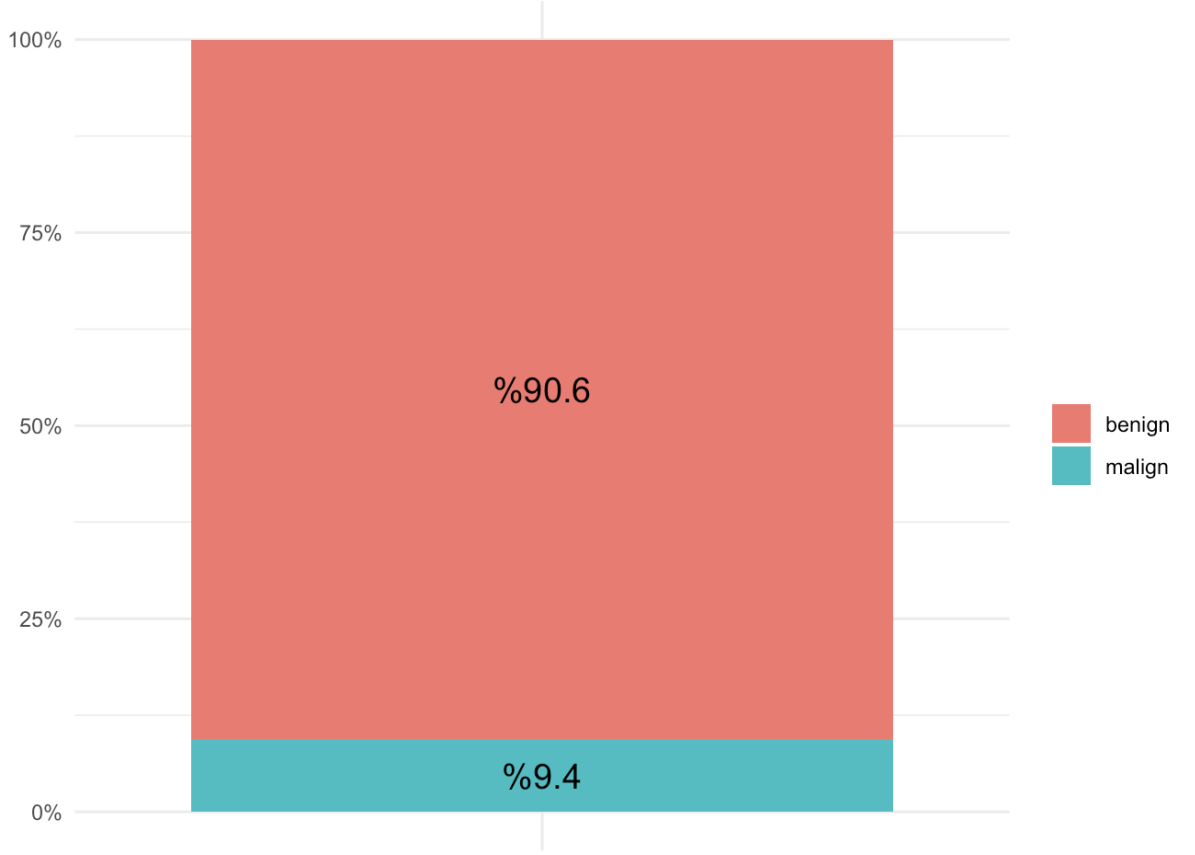
4.BULGULAR

Ocak 2010-Aralık 2023 tarihleri arasında herhangi bir zamanda “benign” olarak sınıflandırılan İİAB sonucu olan 6.604 hasta çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Takipsiz olarak nitelendirilen 3.118 hasta ve 1 yıllık takibini dolduramayan 260 hasta dışlandı. Tiroid kanseri ya da bilinmeyen bir patoloji ile tiroid cerrahisi öyküsü olan 326 hasta dışlandı. Benign biyopsi ile eş zamanlı olarak malignite şüpheli İİAB sonucu olan 15, eş zamanlı baş-boyun tümör cerrahisi geçiren 32 hasta dışlandı. Diğer nedenlerle (biyopsi lokalizasyonu tanımlanmamış/bulunamayan, torasik cerrahiye ek olarak tiroid cerrahisi geçiren, paratiroid adenomu ile takip edilen) 8 hasta dışlandı. Analize dahil edilen hastalarda izlenen yol şekil7 da gösterilmiştir.



Şekil 7. Çalışmanın tanımlama, dahil etme ve dışlama kriterlerinin akış şeması.

Sonuç olarak tiroid İİAB sonucu benign olan 2.845 hasta analize dahil edildi. Bunlar arasından 267 hastada malignite saptandı ve malignite oranı %9,4 olarak belirlendi (Şekil 8).



Şekil 8. Takip edilen hastaların sonlanım sonuçları

Analize dahil edilen hastaların sonlanım sonuçlarına göre karakteristik özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 1. Takip edilen hastaların yaş dağılımı

Değişken	Tümü (n = 2845)	Benign (n = 2578)	Malign (n = 267)	p değeri
Yaş	51 (43 - 60)	52 (43 - 60)	49 (40 - 57)	0.002

Tüm hastaların yaş aralığı median 51 (43-60) iken, benign olarak takibi sonuçlanan hastaların yaş dağılımı 52 (43-60), malignite saptanan hastaların yaş dağılımı 49 (40-57) olarak hesaplandı, p değeri 0,002 olarak bulundu (**Tablo 1**).

Tablo 2. Takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Değişken		Tümü (n = 2845)	Benign (n = 2578)	Malign (n = 267)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	545 (19.2)	486 (89.2)	59 (10.8)	0.230
	Kadın	2300 (80.8)	2092 (91)	208 (9)	

Malign ve benign sonuçlanan hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber kadınların sayısı her iki grupta daha fazlaydı. Kadın hastalardan 2092 (%91) tanesi benign, 208'i (%9) malign olarak sonuçlandı. Erkek hastaların 486'sı (%89.2) benign, 59'u (%10,8) malign olarak sonuçlandı. (**Tablo 2**)

Tablo 3. Takip edilen hastaların ilk İİAB yapılan nodüllerinin lokalizasyon dağılımı

Değişken		Tümü (n = 2845)	Benign (n = 2578)	Malign (n = 267)	p değeri
Taraftan	İstmus	126 (4.4)	114 (90.5)	12 (9.5)	0.241
	Sol	1155 (40.6)	1053 (91.2)	102 (8.8)	
	Sağ	1519 (53.4)	1374 (90.5)	145 (9.5)	
	Bilinmeyen	45 (1.6)	37 (82.2)	8 (17.8)	

Nodüle yapılan İİAB'lerin lokalizasyonu incelendiğinde en çok sağ taraftan yapıldığı görüldü (1519 hasta). Alınan İİAB'ler 1115 sol, 126 istmustan alındığı, 45 hastada ise alınan biyopsinin lokalizasyonunun bilinmediği görüldü (**Tablo 3**).

Tablo 4. Takip edilen hastaların biyopsi öykülerinin dağılımı

Değişkenler	All (n = 2845)	Benign (n = 2578)	Malign (n = 267)	p değeri
İİAB öyküsü	No 2439 (85.7)	2212 (90.7)	227 (9.3)	0.797
	Yes 406 (14.3)	366 (90.1)	40 (9.9)	
Non-diagnostik biyopsi öyküsü	No 2552 (89.7)	2308 (90.4)	244 (9.6)	0.398
	Yes 293 (10.3)	270 (92.2)	23 (7.8)	
AUS biyopsi öyküsü	No 2701 (94.9)	2453 (90.8)	248 (9.2)	0.144
	Yes 144 (5.1)	125 (86.8)	19 (13.2)	

Kısaltmalar: İİAB, İnce iğne aspirasyon biyopsisi; AUS, Önemi belirsiz atipi

Daha önce İİAB öyküsü olan 406 (%14.3) hasta, non-diagnostik biyopsi öyküsü olan 293 (%10.3) hasta, AUS biyopsi öyküsü olan 144 (%5) hasta mevcuttu (**Tablo 4**). Benign biyopsiden önce olan Bethesda I ve III sonuçlarının malignite ile ilişkisi saptanmadı.

Hastaların takip süresi (opere edilenlerde ameliyat tarihi, edilmeyenlerde en son biyopsi ya da USG tarihi son takip tarihi olarak tanımlandı) median 26.15 ay (Q1-Q3, 8.5 - 61.6) olarak belirlendi.

Tablo 5. Takibi malign olarak sonlandırılan hastaların sonuçları

Malign	Total
Papiller tiroid karsinomu*	249
Büyüyen nodül	6
NIFTP	4
Medüller karsinom	2
Hürthle hücreli karsinom	1
Lenfoma	1
Minimal invaziv foliküler tiroid kanseri	1
Medüller ve papiller tiroid karsinomu	1
Malign mezenkimal tümör	1
Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör	1
	267

*:50 PTC karşı tarafta bulunmuş

Malign sonuçlanan hastalarda en sık papiller tiroid karsinomu saptanmıştır. 249 papiller tiroid karsinomu hastasının 142 tanesi papiller mikrokarsinom olarak raporlanmıştır. Aynı zamanda 50 papiller tiroid karsinomu ise hastanın takip edilen benign nodülünün karşı tarafında olarak bulunmuştur. 6 hasta cerrahi yapılmadan tiroid nodül büyümesi nedeniyle malign kabul edilmiştir (**Tablo 5**).

Benign hastalardan cerrahi sonuçlarında en sık rastlanan sonuç 247 hasta ile nodüler guatr olarak bulundu. Sırasıyla foliküler nodüler hastalık, lenfositik tiroidit ve foliküler adenom daha az sıklıkla patoloji sonuçlarında görüldü. Stabil USG sonucu olan 2022 hasta ve tekrarlayan benign İİAB olan 177 hasta cerrahisiz takip edilmiştir (**Tablo 6**).

Tablo 6. Takibi benign olarak sonlandırılan hastaların sonuçları

Benign	Total
Stabil USG bulguları	2022
Nodüler guatr	247
Tekrarlayan benign İİAB sonucu	177
Foliküler nodüler hastalık	55
Lenfositik tiroidit	47
Foliküler adenom	11
Benign nedenli cerrahi sonrası stabil USG bulguları	6
Adenomatöz guatr	4
Hürthle hücreli adenom	4
Subakut granülomatöz tiroidit	3
Fibrozan tiroidit	1
Granülomatöz tiroidit	1
	2579

5.TARTIŞMA

Nodül saptanan hastalarda dışlanması gereken en önemli problem tiroid kanserdir. Palpasyon ile saptanan tiroid nodüllerin malignite olasılığı, benzer boyuttaki insidental saptanan nodüllerle aynıdır.

Tiroid nodüllerinin ve özelliklerinin ortaya konmasında günümüzde en güvenilir ve en çok kullanılan yöntem USG'dir. Tiroid görüntüleme rapor ve veri sistemleriyle hem tanı hem de tedavi yönetimi daha kolaylaştırılmıştır. USG'nin kılavuzluğunda yapılan İİAB sonuçları Bethesda sınıflaması ile kategorize edilerek tedavi ve takip seçimleri belirlenir.

Tiroid nodüllerinin tanı ve tedavi süreçlerini içeren birçok kılavuz bulunmaktadır. Uluslararası alanda en çok kullanılanlardan biri, 2015 yılında güncellenmiş olan ATA kılavuzudur. Ayrıca, Türkiye'de de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından hazırlanan bir tiroid hastalıkları kılavuzu mevcuttur. TEMĐ'nin bu kılavuzu 2017 yılında yayımlanmış ve 2019 yılında güncellenmiştir. Amerikan Endokrin Cerrahları Birliği (AAES)'nin Yetişkinlerde Tiroid Hastalığının Kesin Cerrahi Tedavisine İlişkin Kılavuzları 2020'de yayınlanmıştır.

Bethesda 2023 sınıflandırmasında Benign (Bethesda II) bir İİAB tanısının takiplerde malign olma olasılığının %3-7 olabileceği bildirilmektedir ve bu nedenle gereksiz cerrahi operasyonlardan kaçınmak amacı ile İİAB sonucu benign olan tiroid nodüllerinde genellikle önerilen operasyonsuz izlemdir (2, 40, 102). Bu hasta grubunun takibinde 12-24 aylık aralıklar ile USG önerilir. Takiplerde USG'de şüpheli bulgular yoksa tekrar biyopsi genellikle önerilmez; aksi durumda tekrar biyopsi gerekir (102). İİAB sonucu benign olan hastalarda yanlış negatiflik oranı genellikle düşüktür (%0-10) (40, 49).

Fakat Bethesda sisteminde tanımlanan “malignite riski” tiroid için endemik bölge olan ülkemizde, nihai sonuçlara göre düşük kalmaktadır.2019 yılında Huy Gia Vuong ve ekibi tarafından yapılan bir meta-analiz, batı ve doğu ülkelerindeki tiroid malignite oranlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, batı ülkelerinde Bethesda 2 kategorisinde malignite oranı %4,1 olarak belirlenmişken, doğu ülkelerinde bu oran %13,8 olarak saptanmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmuştur. Genel olarak, doğu ülkelerinde tiroid malignite oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (3).

2006 ile 2008 yılları arasında İtalya'da verileri prospektif toplanarak yapılan çok merkezli, gözlemsel çalışmada, USG ya da sitolojik olarak benign olan tiroid nodülü olan 992 hasta takibe alındı. Bu çalışmada nodül büyümesi yıllık tiroid USG ile değerlendirildi. En az 2 düğüm çapında, en az 2 mm'lik bir artışla, %20 veya daha fazla bir büyüme önemli boyut değişikliği olarak kabul edildi. 5 yıllık izleme süresince hastaların çok büyük kısmının nodüllerinde herhangi bir önemli boyut değişikliği tespit edilmediği bildirildi. Tarif edilen önemli boyut değişikliği hastaların yalnızca %15'inde görüldü. 5 yıllık takip süresince sadece 7 hastaya (% 0.7) tiroid kanseri teşhisi konduğu belirtildi (49). Bu çalışmanın sonuçlarında elde edilen yanlış negatiflik oranının düşüklüğü nedeni ile aslında İİAB sonucu benign olan hastaların birçoğunda rehberlerde önerilen takip seçeneklerinin yenilenerek esnetilmesi gerekebileceği bildirildi. İİAB sonucu benign olan hastalarda 1 yıl sonra çekilecek kontrol USG'de özellik tespit edilmemesi halinde bir sonraki USG'nin 5 yıl sonra yapılmasının hastaların % 85'i için uygun olacağı bildirildi. Yakın izleme devam edilmesi gereken hasta grubu için genç, çok sayıda ve büyük nodülü (>7,5 mm) olan hastalar bu çalışmada ifade edilmekteydi (49).

Mayo klinikte yapılan ve İİAB sonuçları benign olan 3 cm ve üzeri hastaların ortalama 3 yıllık takiplerini inceleyen bir çalışmada hastaların % 20'sinin takiplerdeki şüpheli bulgular nedeniyle opere edildiği ve bunlarda tiroid malignite oranının % 1'in altında olduğu belirtilmekte, opere edilmeyen grupta ise ek patoloji tespit edilmediği bildirilmektedir (103). Başka bir çalışmada İİAB sonucu benign olan 366 hasta ortalama 3 yıl takip edilmiş ve USG'de malignite için şüpheli bulgular nedeniyle 44 hastada operasyon kararı verilmiş, sadece 2'sinde malignite tespit edilmiştir (104). Bir meta analizde ise İİAB sonucu benign olan ancak cerrahi olarak eksize edilen hastalarda malignite riski % 2,5 (median, 1-10) olarak bildirilmektedir (105).

Literatür benign tiroid nodülleri ile ilgili daha çok takipte sorun yaşanmadığı yönünde çalışmalar bildirilmesiyle beraber tam tersi yönde bu nodüllere de şüphe ile yaklaşılması gerektiği fikrini savunan çalışmalarda mevcuttur. Düşük volümlü bir çalışmada 31 hasta da İİAB benign olmasına rağmen USG'de şüpheli iki veya daha çok bulgusu olan hastalar opere edilmiş ve tiroid kanseri oranı % 48,3 olarak tespit edilmiştir (106). Başka bir çalışmada boyut artışı, USG'de şüpheli bulgular, bası semptomları ve kozmetik sebepler ile İİAB benign olmasına rağmen tiroidektomi uygulanan 32 hastada tiroid kanseri oranı 25%

olarak tespit edildi (107). Boyut artışı ile İİAB sonuçlarının güvenilirliğinin azaldığı fikrini sorgulayan bir çalışmada İİAB sonucu benign olmasına rağmen 4 cm üstü olan nodüllerde yanlış negatiflik oranının yüksek olduğu belirtilmekteydi. (13%) (108). Varshney ve ark. tarafından yayınlanan makalede ise İİAB benign olan ve opere edilen hastalarda malignite oranı 23,5% ile beklenenin çok üzerinde tespit edildi (109). Malignite şüphesinin dışlanarak toplanan 620 hastanın yer aldığı bir çalışmada, MNG nedeniyle total tiroidektomi sonuçlarında malignite oranı %12.9 olarak bulunmuştur (110).

İİAB de benign olarak bildirilen nodüllerdeki yanlış negatifliğin en muhtemel sebebi literatürde yetersiz örnekleme olarak bildirilmektedir. Diğer muhtemel yanlış negatiflik sebepleri ise deneyimli sitopatologlar ve deneyimli radyolog eksikliği olarak belirtilmektedir (111-113). Üçüncü basamak bir hastane olan ve tiroid nodülü takibi konusunda multidisipliner bir çalışma içerisinde olan ve her disiplinde çok tecrübeli hekimleri bünyesinde barındıran hastanemiz için literatürde belirtilen bu gerekçeler çok geçerli görülmemekte olup, tiroid kanseri açısından endemik olan bölgemizde literatür verilerine göre Bethesda sınıflandırmasının her kategorisinde çok daha yüksek malignite oranlarının olabileceğini günlük pratiğimizde gözlemleme fırsatımız oldu. Tiroid kanseri açısından endemik bir bölgede benign tiroid nodüllerinin uzun dönem sonuçları ile ilgili literatürdeki veri eksikliğini de göz önüne alarak böyle bir çalışma tasarlandı.

Çalışmamızda benign biyopsi sonuçlu hastaların büyük çoğunluğun takipsiz kaldığı görülmüştür. İtalya’da İİAB yapılan 1248 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların üçte birinin takibi bıraktığı görülmüş ve neden bıraktıkları araştırılmış, en önemli sebebin ise hastalıktan kaynaklanan tehditin düşük algılanması olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemli takiplerde, tedavinin bir döneminde takipten çıkılmasının kaçınılmaz olması nedeniyle hastaların kendi sağlık durumlarına ilişkin farkındalığın pekiştirilmeye çalışılması zorunludur (114).

Çalışmamızda benign nodül ile takip edilen 633 hastaya cerrahi yapılmış olup, 373 (%59) hastanın patoloji sonucu benign gelmiştir. Benign bir hastalığa bağlı yüksek oranlı cerrahi hasta seçimlerinin daha dikkatli yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır

Büyük bir hasta grubu ile hazırlanan bu çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Her ne kadar her hasta için tüm USG raporları incelenmiş olmasına rağmen, biyopsi alınan

nodüllerin boyutları ile ilgili bir karşılaştırma yapılmamıştır. Hastaların kullandığı ilaçlar, tiroid fonksiyon testleri çalışmaya eklenmemiştir. Retrospektif yürütülen bu çalışmada hasta kayıtlarının yetersizliği nedeniyle özellikle beş yıldan daha önce verileri taranan hastaların komorbidite durumlarına ulaşamamıştır.

Bulunan bu yüksek oranlar, ülkemizin de içinde bulunduğu endemik bölgelerde yeni ya da uyarlanmış sınıflandırma sistemleri ve takip kılavuzlarının oluşturulmasının gerekliliğine işaret etmektedir. Bu da yüksek volümlü tiroid cerrahisinin yanında, opere edilmeden takip edilen tüm tiroid nodülü olan hastaların demografik ve klinik verilerinin uygun şekilde toplanması ile oluşturulabileceğini düşünmekteyiz. Multidisipliner olarak genel cerrahi, endokrin cerrahi, endokrinoloji, radyoloji, girişimsel radyoloji ve patoloji bölümlerince uygun standartlar belirlenmelidir. Bu hastalar için oluşturulabilecek standart bir veri tabanı ile kayıtların kolay ve hızlıca toplanabilmesi, istatistiklerin daha tutarlı olması sağlanabilir. Bunlar için ulusal çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

- Çalışma esas olarak benign İİAB sonuçlu hastaların malignite oranlarını değerlendirmeyi amaçlamış ve kılavuzlardan daha yüksek oranlar bulunmuştur. Fakat nodül boyutu, ilaç kullanımı, ek komorbiditeleri değerlendirilmediği için malignitenin nedenleri için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Benign tiroid nodüllerinin takibinde gerçek malignite oranlarını bulabilmek için sadece cerrahi yapılan hastaların sonuçlarını değerlendirmek uygun olmayıp, hatalı yüksek malignite oranlarıyla ilişkilidir.
- Yüksek malignite oranına rağmen, hastaların %59'nun sonucu benign gelmiş, poliklinik takibi uygun olabilecek, iyi huylu olan bu hastalıkta çok sayıda hasta için cerrahi morbidite ve komplikasyon riskleri almıştır.
- Tiroid nodülü nedeniyle İİAB yapılan hastalarda %60-70 ile en yüksek Bethesda II sonucu ile karşılaşılmakta olup, bu hastaların yönetiminde endemik bölgeler için ayrı kılavuzlar oluşturulması önerilir.

KAYNAKÇA

1. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid*. 2005;15(3):274-8.
2. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. *WITHDRAWN: The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Elsevier; 2023.
3. Vuong HG, Ngo HTT, Bychkov A, Jung CK, Vu TH, Lu KB, et al. Differences in surgical resection rate and risk of malignancy in thyroid cytopathology practice between Western and Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Cancer cytopathology*. 2020;128(4):238-49.
4. Da Vinci L. Leonardo on the human body: Courier Corporation; 2013.
5. Haddad FS. Abulcasis. *Abbotempo*. 1968;3:22-5.
6. Corner GW. The rise of medicine at Salerno in the twelfth century. *Annals of Medical History*. 1931;3(1):1.
7. Gross SD. *A System of surgery v. 1: HC Lea's son*; 1882.
8. Sherwin N. *Doctors; The biography of Medicine*. New York: Knopf; 1988.
9. Lister JB. *The collected papers of Joseph Baron lister*: Clarendon Press; 1909.
10. Garrison FH. *An introduction to the history of medicine: with medical chronology, suggestions for study and bibliographic data*: Saunders; 1922.
11. Harwick RD. Our legacy of thyroid surgery. *American journal of surgery*. 1988;156(4):230-4.
12. Halsted WS, Evans HM. The parathyroid glandules. Their blood supply, and their preservation in operation upon the thyroid gland. *Annals of surgery*. 1907;46(4):489-506.
13. Mayo C. Ligation and partial thyroidectomy for hyperthyroidism. *Collected papers by the staff of St Mary's Hospital, Mayo Clinic Mayo Clinic, Rochester, MN*. 1910;476.
14. HS P. Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. *JAMA*. 1923;80:1955.
15. Terris DJ, Bonnett A, Gourin CG, Chin E. Minimally invasive thyroidectomy using the Sofferman technique. *The Laryngoscope*. 2005;115(6):1104-8.
16. Miccoli P, Elisei R, Materazzi G, Capezzone M, Galleri D, Pacini F, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery*. 2002;132(6):1070-4.
17. Kl M. *The developing human clinically oriented embryology. Urogenital system*. 1988:279-80.
18. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery, 10e: McGraw-hill*; 2014.

19. Viveka S. Review of surgical anatomy of tubercle of Zuckerkandl and its importance in thyroid surgery. *CHRISMED Journal of Health and Research*. 2018;5(2):91-5.
20. Gray H. *Anatomy of the human body*: Lea & Febiger; 1878.
21. Yurasakpong L, Nantasenamat C, Janta S, Eiamratchanee P, Coey J, Chaiyamoon A, et al. The decreasing prevalence of the thyroid ima artery: A systematic review and machine learning assisted meta-analysis. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2022;239:151803.
22. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra Jr A, Hojaij FC, Dos Santos LRM. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head & neck*. 1992;14(5):380-3.
23. Youn Y-K, Lee KE, Choi JY. *Color Atlas of Thyroid Surgery*: Springer; 2014.
24. Stathatos N. Thyroid physiology. *Medical Clinics*. 2012;96(2):165-73.
25. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Network*. 2000;19(8):11-26.
26. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text 9th Ed Braverman LE, Utiger RD (eds) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*. 2005:109.
27. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. *Werner and Ingbar's the thyroid A fundamental and clinical text*, ed. 2012;10:48-74.
28. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate (online) available at: <http://www.uptodate.com>. 2016.
29. Brent GA, Ross DS, Mulder J. Thyroid hormone action. *Up To Date Rose, BD (Ed), Up To Date, Waltham, MA*. 2010.
30. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014.
31. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care. *Clinical medicine & research*. 2016;14(2):83-92.
32. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011;99(1).
33. Carvalho GAd, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57:193-204.
34. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods E-book*: Elsevier Health Sciences; 2021.
35. Soh S-B, Aw T-C. Laboratory testing in thyroid conditions-pitfalls and clinical utility. *Annals of laboratory medicine*. 2019;39(1):3.
36. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(3):1068-72.

37. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. Available at: www.uptodate.com/2014 Accessed September. 2014;28.
38. Thienpont LM, Van Uytanghe K, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27(5):689-700.
39. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1283-91.
40. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
41. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *Journal of the American college of radiology*. 2017;14(5):587-95.
42. Borges AP, Antunes C, Caseiro-Alves F, Donato P. Analysis of 665 thyroid nodules using both EU-TIRADS and ACR TI-RADS classification systems. *Thyroid Research*. 2023;16(1):12.
43. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):1941-6.
44. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
45. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29:S425-S38.
46. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;46:2514-25.
47. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid*. 2016;26(1):144-9.
48. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
49. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *Jama*. 2015;313(9):926-35.
50. Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 2018.

51. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
52. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. *Williams Textbook of endocrinology* 12th ED. USA: Elsevier. 2011;33:1371-551.
53. Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for thyroidectomy as treatment for Graves disease. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2019;12:1179551419844523.
54. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(10):3700-7.
55. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. (No Title). 2018.
56. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2016;7(1):12-23.
57. Ruggeri R, Trimarchi F, Biondi B. Management of endocrine disease: l-thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *European Journal of endocrinology*. 2017;177(4):R199-R217.
58. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646-55.
59. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010;20(3):247-55.
60. Singer PA. Thyroiditis: acute, subacute, and chronic. *Medical Clinics of North America*. 1991;75(1):61-77.
61. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, AlDhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology*. 2014;2014.
62. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(6):101367.
63. Hennessey JV. Riedel's thyroiditis: a clinical review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3031-41.
64. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
65. Zala A, Berhane T, Juhlin CC, Calissendorff J, Falhammar H. Riedel thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(9):e3469-e81.
66. Ramia de Cap M. Multifocal papillary thyroid carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2021;155(6):913-.

67. Song B, Lin Z, Feng C, Zhao X, Teng W. Global research landscape and trends of papillary thyroid cancer therapy: a bibliometric analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1252389.
68. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-95.
69. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
70. Nikiforov YE. Molecular analysis of thyroid tumors. *Modern pathology*. 2011;24:S34-S43.
71. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Annals of surgery*. 2007;246(3):375-84.
72. Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer*. 2007;110(1):38-46.
73. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:517263.
74. Borowczyk M, Dobosz P, Szczepanek-Parulska E, Budny B, Dębicki S, Filipowicz D, et al. Follicular Thyroid Adenoma and Follicular Thyroid Carcinoma—A Common or Distinct Background? Loss of Heterozygosity in Comprehensive Microarray Study. *Cancers*. 2023;15(3):638.
75. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocrine Practice*. 2017;23(8):979-89.
76. Sipos J, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical oncology*. 2010;22(6):395-404.
77. Pacini F, Castagna M, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23:vii110-vii9.
78. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LD. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
79. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle cell carcinoma: clinical, pathological, and molecular features. *Cancers*. 2020;13(1):26.
80. Kumari S, Adewale R, Klubo-Gwiedzinska J. The molecular landscape of Hürthle cell thyroid cancer is associated with altered mitochondrial function—a comprehensive review. *Cells*. 2020;9(7):1570.
81. Chiapponi C, Hartmann MJ, Schmidt M, Faust M, Bruns CJ, Schultheis AM, et al. Hürthle cell carcinoma: single center analysis and considerations for surgical management based on the recent literature. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:904986.

82. McFadden DG, Sadow PM. Genetics, diagnosis, and management of Hürthle cell thyroid neoplasms. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:696386.
83. Hanief MR, Igali L, Grama D. Hürthle cell carcinoma: diagnostic and therapeutic implications. *World Journal of Surgical Oncology*. 2004;2:1-9.
84. Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the diagnosis and management of medullary thyroid cancer: what has changed in recent years? *Cancers*. 2022;14(15):3643.
85. Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Current opinion in oncology*. 2009;21(1):5-10.
86. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
87. WellsSamuel Jr A, AsaSylvia L, EvansDouglas B, GagelRobert F, MoleyJeffrey F, Sara R, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015.
88. Cohen MS, Moley J. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Journal of internal medicine*. 2003;253(6):616-26.
89. Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary thyroid cancer: updates and challenges. *Endocrine Reviews*. 2023;44(5):934-46.
90. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(5):549-56.
91. De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid research*. 2020;13:1-14.
92. Saini S, Tulla K, Maker AV, Burman KD, Prabhakar BS. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Molecular cancer*. 2018;17:1-14.
93. Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, Blanchard P, Hartl D, Chevalier B, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers*. 2022;14(4):1061.
94. Yuan J, Guo Y. Targeted therapy for anaplastic thyroid carcinoma: advances and management. *Cancers*. 2022;15(1):179.
95. Sitges-Serra A. Etiology and diagnosis of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(3):543.
96. Su D, Xia F, Huang W, Zhang Z, Bai N, Wang D, et al. Short-term recovery in patients suffering hypoparathyroid after thyroidectomy: a case control study. *BMC surgery*. 2021;21:1-9.
97. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(6):2300-12.
98. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS, Al-Mulhim AMA, Al-Sharway MA, Hadi MA, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman medical journal*. 2011;26(1):34.

99. Huang T-Y, Yu W-HV, Chiang F-Y, Wu C-W, Fu S-C, Tai A-S, et al. Prognostic indicators of non-transection nerve injury and vocal fold motion impairment after thyroid surgery—correlation between intraoperative neuromonitoring findings and perioperative voice parameters. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:755231.
100. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, Chang DC, Bouvet M. Risk factors for hematoma after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Surgery*. 2014;156(2):399-404.
101. Polistena A, Prete FP, Avenia S, Cavallaro G, Di Meo G, Pasculli A, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on surgical site infection in thyroid and parathyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2022;11(3):290.
102. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
103. Porterfield Jr JR, Grant CS, Dean DS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery*. 2008;144(6):963-9.
104. Lee S, Skelton TS, Zheng F, Schwartz KA, Perrier ND, Lee JE, et al. The biopsy-proven benign thyroid nodule: is long-term follow-up necessary? *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(1):81-8.
105. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*. 2012;56(4):333-9.
106. Çahalov M, Makay Ö, İçöz G, Akyıldız M, Yılmaz M. What should be done in thyroid nodules less than two centimeters, ultrasonographically suspicious and cytologically benign? *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*. 2013;29(4):167.
107. Kim GR, Kim MH, Moon HJ, Chung WY, Kwak JY, Kim E-K. Sonographic characteristics suggesting papillary thyroid carcinoma according to nodule size. *Annals of surgical oncology*. 2013;20:906-13.
108. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007;142(6):837-44. e3.
109. Varshney R, Forest V-I, Zawawi F, Rochon L, Hier MP, Mlynarek A, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: does size matter? *American Journal of Otolaryngology*. 2014;35(3):373-6.
110. Alhan E, Usta A, Turkyilmaz S. Total thyroidectomy for management of benign Multinodular goitre in an endemic region: review of 620 cases. *Acta Chirurgica Belgica*. 2015;115(3):198-201.
111. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in thyroid cytopathology. *Surgical pathology clinics*. 2019;12(4):865-81.
112. Agcaoglu O, Aksakal N, Ozcinar B, Sarici IS, Ercan G, Kucukyilmaz M, et al. Factors that affect the false-negative outcomes of fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *International journal of endocrinology*. 2013;2013(1):126084.

113. Mulita F, Iliopoulos F, Tsilivigkos C, Tchabashvili L, Liolis E, Kaplanis C, et al. Cancer rate of Bethesda category II thyroid nodules. *Med Glas (Zenica)*. 2022;19(1):1413-21.
114. Pirola I, Rotondi M, Di Lodovico E, Pezzaioli LC, Agosti B, Castellano M, et al. When and why patients drop out from benign thyroid nodules follow-up: a single centre experience. *Endocrine*. 2023;79(3):512-6.

