

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

FOLİKÜLER NEOPLAZİ HASTALARINDA
MALİGNİTE ÜZERİNE ETKİLİ
FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve AKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ULUŞAHİN

TRABZON-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

FOLİKÜLER NEOPLAZİ HASTALARINDA
MALİGNİTE ÜZERİNE ETKİLİ
FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve AKTAŞ

ORCID: 0000-0002-1108-8752

Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ULUŞAHİN

ORCID: 0000-0002-0212-2103

TRABZON-2024

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve meslek hayatımda bana destek olan, yol gösteren ve ilham veren değerli hocalarıma ve meslektaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, cerrahiye olan sevgimi kazandıran ve bu alanda ilerlemem için her zaman destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Serdar Türkyılmaz'a şükranlarımı sunarım. Cerrahi disiplini anlamamı sağlayan Prof. Dr. Serdar Topaloğlu'na, akademik tecrübesi ve bilimsel düşünce yapısıyla bana yol gösteren Prof. Dr. Ali Güner'e ve kendilerini eğitime adanmış, her biri kendi alanında bana örnek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Akif Cinel, Prof. Dr. Etem Alhan, Prof. Dr. Nazım Ağaoğlu ve Prof. Dr. Adnan Çalık'a içtenlikle teşekkür ederim.

Kolorektal cerrahinin zorlu alanında gösterdiği başarıyla bana örnek olan Doç. Dr. Mehmet Arif Usta'ya; onkoplastik cerrahiye olan ilgimi artıran Doç. Dr. Ahmet Akbaş'a; cerrahi becerilerimi geliştirmem için bana yön veren Dr. Öğr. Üyesi Arif Burak Çekiç'e ve kritik vakalardaki soğukkanlılığı ve sabrıyla bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Selim Bodur'a da minnettarım.

Bu tezin hazırlanması sürecinde her türlü desteği sağlayarak gelişiminde önemli katkılar sunan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Uluşahin'e; istatistiksel analizlerdeki uzmanlığıyla çalışmamı zenginleştiren Süleyman Kaya'ya ve manevi desteğiyle beni motive eden, aynı zamanda iş yükümü hafifleten sevgili Dr. Dilan Pehlivan'a ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca, bu süreçte bana her zaman destek olan sevgili anne ve babama ve tüm aileme, gösterdikleri sabır, sevgi ve anlayış için minnettarım.

Dr. Merve AKTAŞ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, foliküler neoplazi tanısı almış hastalarda maligniteye etki edebilecek faktörleri belirlemektir. Tiroid nodüllerinde malignite riski, çeşitli klinik ve demografik özelliklere göre değişiklik gösterebileceğinden, nodül boyutunun yanı sıra hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik, radyolojik ve patolojik bulgularının da malignite ile ilişkisi değerlendirilecektir. Çalışmanın, foliküler neoplazi hastalarında malignite riskini öngörmeye yönelik önemli veriler sağlaması beklenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olup, 30.05.2024 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. 9 Temmuz 2002 - 25 Mart 2024 tarihleri arasında hastaneye başvuran ve "foliküler neoplazi şüphesi (Bethesda IV)" tanısı almış 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi öncesi İİAB sonucu farklı olan veya opere edilmemiş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada, hastaların yaş, cinsiyet, İİAB uygulanan nodülün yeri, preoperatif USG ve İİAB sonuçları ile cerrahi patoloji bulguları analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples t-testi, dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler için Ki-kare ve düşük frekanslı hücrelerde Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada, foliküler neoplazi şüphesi olan tiroid nodüllerinde malignite riskiyle ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın cerrahi patoloji sonuçlarına göre %50.9'u malign, %49.1'i benign olarak değerlendirilmiştir. Malign grupta en yaygın tanı papiller tiroid karsinomu iken, benign grupta foliküler nodüler hastalık daha yaygın tespit edilmiştir. Demografik veriler (yaş, cinsiyet) ve nodül lokalizasyonları ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. USG özellikleri açısından marjin, ekojenite, kalsifikasyon ve vaskülarite gibi parametrelerde de malign ve benign nodüller arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, nodül yapısının maligniteyle ilişkili olduğu belirlenmiştir; solid nodüllerde malignite oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.037$).

Sonuç: Foliküler neoplazi Şüphesi olan tiroid nodüllerinde, nodül yapısının (solid veya non-solid) malignite riski üzerinde belirgin bir etkisi olduğu g r lm Ő t r. Solid nodül yapısının maligniteyi öngörmede önemli bir ultrasonik özellik olabileceği d Ő  n lmektedir. Bununla birlikte, nodül boyutu, yaş, cinsiyet ve USG  zellikleri arasında malignite riski açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiŐ tir. Bu bulgular, foliküler neoplazi hastalarında risk faktörlerini belirlemeye yönelik daha kapsamlı çalışmalarla ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Foliküler neoplazi, nodül boyutu, malignite riski, ultrasonografi



ABSTRACT

Objective: This study aims to identify factors that may influence malignancy in patients diagnosed with follicular neoplasia. Since the risk of malignancy in thyroid nodules may vary according to various clinical and demographic characteristics, this study will evaluate not only nodule size but also the relationship of patients' age, gender, and clinical, radiological, and pathological findings with malignancy. The study is expected to provide significant data for predicting malignancy risk in patients with follicular neoplasia.

Materials and Methods: This retrospective observational study was conducted at Karadeniz Technical University Farabi Hospital, with ethical approval obtained on May 30, 2024. Patients aged over 18 who were diagnosed with "suspected follicular neoplasm (Bethesda IV)" and who presented to the hospital between July 9, 2002, and March 25, 2024, were included in the study. Patients with different preoperative fine needle aspiration biopsy (FNAB) results or those who did not undergo surgery were excluded. The study analyzed the patients' age, gender, the location of the nodule undergoing FNAB, preoperative ultrasound (USG) and FNAB results, and surgical pathology findings. Statistical analyses included the Independent Samples t-test for normally distributed data, the Mann-Whitney U test for non-normally distributed data, and the Chi-square test and Fisher's Exact Test for categorical variables with low-frequency cells.

Results: Factors associated with malignancy risk in thyroid nodules suspected of follicular neoplasm were investigated. Among the 167 patients included in the study, 50.9% were diagnosed with malignancy and 49.1% with benign conditions based on their surgical pathology results. The most common diagnosis in the malignant group was papillary thyroid carcinoma, while follicular nodular disease was more frequently detected in the benign group. No statistically significant difference was found between demographic data (age, gender) or nodule localization and malignancy. Ultrasound features such as margin, echogenicity, calcification, and vascularity also showed no significant differences between malignant and benign nodules. However, nodule

composition was found to be associated with malignancy; solid nodules had a significantly higher malignancy rate ($p=0.037$).

Conclusion: In thyroid nodules suspected of follicular neoplasm, the composition of the nodule (solid vs. non-solid) has a significant impact on malignancy risk. It is thought that the solid structure of the nodule may be an important ultrasound feature in predicting malignancy. However, no significant differences in malignancy risk were found in relation to nodule size, age, gender, or ultrasound characteristics. These findings highlight the need for more comprehensive studies to identify risk factors in patients with follicular neoplasm.

Keywords: Follicular neoplasm, nodule size, malignancy risk, ultrasonography.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Embriyoloji	4
2.3 Anatomi	4
2.3.1 Arterler	5
2.3.2 Venler	6
2.3.3 Lenfatik Drenaj	6
2.3.4 Sinir İnervasyonu	6
2.4 Tiroid Fizyolojisi	6
2.4.1 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi	7
2.4.2 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları	7
2.5 Tiroid Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	8
2.5.1 Tiroid Fonksiyon Testleri	8
2.5.2 Ultrason	10
2.5.3 Tiroid Sintigrafisi	11
2.5.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)	11
2.5.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	12
2.6 Benign Tiroid Hastalıkları	14
2.6.1 Hipertiroidi	14
2.6.2 Graves Hastalığı	14
2.6.3 Toksik Multinodüler Guatr	16
2.6.4 Hipotiroidi	16
2.7 Malign Tiroid Hastalıkları	17
2.7.1 Papiller Tiroid Karsinom	17

2.7.2 Foliküler Tiroid Karsinom	17
2.7.3 Hürthle Hücreli Tiroid Karsinom	18
2.7.4 Medüller Tiroid Karsinom	18
2.7.5 Anaplastik Tiroid Karsinom	19
2.8 Tiroid Cerrahisi	20
2.8.1 Minimal İnvaziv Tiroid Cerrahisi	22
2.9 Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları	23
2.9.1 Hematom.....	24
2.9.2 Seroma	25
2.9.3 Yara Yeri Enfeksiyoun	25
2.9.4 Sinir Hasarı	25
2.9.5 Hipokalsemi ve Hipoparatiroidizm.....	25
2.10 Sinir Monitörizasyonu	26
3.MATERYAL-METOD	27
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	37
6.SONUÇ	45
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR DİZİNİ

ATK	Anaplastik Tiroid Karsinomu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ERT	Eksternal Radyoterapi
FMTK	Ailevi Medüller Tiroid Karsinomu
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MR	Manyetik Rezonans
MTK	Medüller Tiroid Kanseri
M.Ö.	Milattan Önce
NIFTP	Noninvazif Foliküler Tiroid Neoplazmi
NOTES	Naturel Orifis Transluminal Endoskopik Cerrahi
RAI	Radyoaktif İyot
RLS	Rekürren Laryngeal Sinir
SLS	Superior Laringeal Sinir
STA	Superior Tiroid Arter
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	Transtiretin
Tg	Tiroglobulin
TMNG	Toksik Multinodüler Guatr
TOET	Transoral Endoskopik Tiroidektomi
TOETVA	Transoral Endoskopik Tiroidektomi Vestibular Yaklaşım
TRH	Tirotropin Releasing Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSI	Tiroid Uyarıcı İmmüoglobulin
USG	Ultrasonografi
99mTc	Teknesyum Tc 99m Perteknetat

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Takip edilen hastaların cerrahi sonrası patoloji sonuçları	30
Şekil 2. Takip edilen hastaların yaş dağılımı	31
Şekil 3. Hastaların nodül tarafı dağılımı	32
Şekil 4. Nodül yapısına göre dağılım.....	35



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: BETHESDA Sınıflaması	13
Tablo 2. Cerrahi patoloji sonuçlarına göre dağılım	29
Tablo 3. Takip edilen hastaların yaş dağılımı.....	30
Tablo 4. Takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı	31
Tablo 5. Takip edilen hastaların nodül lokalizasyonu	32
Tablo 6. Takip edilen hastaların USG bulguları.....	33
Tablo 7. Nodüllerin boyut ve şekil özellikleri	34
Tablo 8. Nodül yapısına göre sınıflama.....	35

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Foliküler neoplaziler, tiroid bezinin benign veya malign tümörleri olarak değerlendirilen bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar, genellikle ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi tanı yöntemleri ile değerlendirilen nodüller şeklinde ortaya çıkar. Foliküler neoplazilerin malignite riskini belirlemede kullanılan klinik parametreler, doğru tedavi ve izleme stratejilerinin oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu hastalarda maligniteyi tahmin etmek için kullanılan çeşitli ultrasonografik özellikler, demografik faktörler ve klinik bulguların, hastalığın seyrini etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Tiroid nodüllerinin boyutu, malignite riskini etkileyebilecek en önemli parametrelerden biri olarak öne çıkmaktadır. Ancak literatürde, nodül boyutunun malignite ile olan ilişkisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, 4 cm ve üzerindeki nodüllerin maligniteyi daha yüksek oranda gösterdiğini belirtirken, diğer çalışmalar bu boyutun malignite riskini artırmadığını savunmaktadır. Bu çelişkili bulgular, foliküler neoplazilerde boyutun maligniteyi öngörmeye ne kadar güvenilir bir faktör olduğunu sorgulamaktadır. Dolayısıyla, bu konuyu daha derinlemesine incelemek ve nodül boyutunun malignite riskini öngörmedeki rolünü daha iyi anlamak önemlidir. Bununla birlikte, maligniteyi öngörmeye sadece nodül boyutunun değil, diğer ultrasonografik özelliklerin de etkisi büyüktür.

Nodülün ekojenitesi, sınırlarının düzenliliği, vaskülaritesi, kalsifikasyon durumu gibi faktörler malignite riskini etkileyen diğer önemli parametrelerdir. Örneğin, hipoekoik yapıda olan nodüller ve düzensiz sınırlarla karakterize olan nodüller genellikle daha yüksek malignite riski taşıyan örnekler olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, bazı çalışmalar cinsiyet ve yaş gibi demografik faktörlerin de malignite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu faktörlerin etkisinin doğruluğu, farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarla henüz netleştirilememiştir.

Bu çalışmanın amacı, foliküler neoplazi hastalarında nodül boyutunun malignite üzerindeki etkisini değerlendirmek ve bu etkide rol oynayan diğer faktörleri incelemektir. Çalışmamızda, ultrasonografik veriler ve klinik bulgular kullanılarak,

nodül boyutu ve malignite arasındaki ilişki analiz edilecek, ayrıca diğer risk faktörlerinin malignite üzerindeki etkisi değerlendirilecektir. Bu araştırma, tiroid nodüllerinde malignite riski taşıyan hastaların daha doğru bir şekilde sınıflandırılmasına ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

M.Ö. 2700'de Çin'de "boyun bölgesinde büyüyen kitleler" ifadesi kayıt altına alınmıştır. Ancak bu kitlelerin tiroid bezinden kaynaklandığı anlayışı, zaman içinde gelişmiştir. M.Ö. 1600'lerden itibaren Çinliler, deniz yosunu ve süngerini, boyundaki kitlelerin tedavisinde kullanmıştır. İbn-i Sina ve Abdülkahir el-Cürcani gibi İslam dünyasının ünlü alimleri, 11. yüzyılda tiroid bezi ve göz hastalıkları arasındaki ilişkiyi ele almışlardır. 19. yüzyılda Basedow ve Graves, tiroid hastalıklarını açıklamışlardır (1-3). 1646'da İngiliz anatomist Thomas Warton, "Adenographia" adlı eserinde "Tiroid bezi" terimini ilk defa kullanmıştır. "Tiroid" kelimesi, Yunanca "kalkan" anlamına gelir ve tiroid kıkırdağının şekli nedeniyle bu adı almıştır. 12. yüzyılda İtalyan cerrah Rogerius'un tuttuğu ameliyat kayıtları, tiroid cerrahisinin erken dönemlerine ışık tutmaktadır. Ancak o dönemde kullanılan yöntemler genellikle ölümle sonuçlanmıştır. Masif kanama, asfiksi, enfeksiyon ve gangren gibi komplikasyonlar nedeniyle tiroid cerrahisi nadiren uygulanmıştır (4-6).

19. yüzyılda, yüksek mortalite oranları cerrahları yeni yöntemler aramaya yönlendirmiştir. Sir William Blizard, 1811 yılında tiroid arterlerin bağlanması ile bezin süpresyonunu tanımlamış ancak uzun vadede etkili olamamıştır (4). 19. yüzyılın ikinci yarısında cerrahi enstrümanların ve tekniklerin gelişmesi, antisepsinin tanımlanması, anestezi alanındaki ilerlemeler ve tiroid fizyolojisinin anlaşılmasıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Tiroid cerrahisinin öncülerinden Theodor Billroth, guatr üzerine çalışmalarıyla tanınırken, Theodor Kocher, dikkatli hemostaz ve asepsi prensiplerine titizlik göstererek düşük mortalite oranlarıyla tiroid cerrahisinde öne çıkmıştır. Kocher, 1909 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü alan ilk cerrah olmuştur (7). 20. yüzyılın başlarında, cerrahi ve anestezi alanındaki ilerlemeler, kan transfüzyonlarının başlaması ve histopatolojik gelişmeler, tiroid cerrahisini yaygın hale getirmiştir. William Halsted, düşük mortalite oranlarıyla Amerika'da tiroid ameliyatlarını gerçekleştirmiştir. Charles Mayo, Graves hastalarında düşük mortalite sonuçları bildirerek önemli bir isim olmuştur ve Amerika'da Mayo Kliniklerini kurmuştur (7). 20. yüzyılda, Edward Calvin Kendall 1914 yılında tiroksin hormonunu izole etmiş ve

Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır (8). Tiroid cerrahisinde minimal invazif cerrahi yöntemlerin kullanımı son yıllarda artmıştır. Transoral Endoskopik Tiroidektomi Vestibular Yaklaşımı (TOETVA) gibi yeni teknikler, minimal komplikasyon oranlarıyla dikkat çekmektedir. Bu yöntemde vücut yüzeyinde insizyon olmadığından skar dokusu oluşmamaktadır ve yaygınlaşma potansiyeline sahiptir (9).

2.2 Embriyoloji

Embriyonik tiroid gelişimi, gebeliğin üçüncü haftasında dilin tabanındaki median endoderm ve primitif farinksin birleşimiyle başlar. Bu birleşim noktasında 'tiroid primordium' adı verilen öncü oluşum ortaya çıkar. Dördüncü haftada, foramen cecum, birinci ve ikinci farengeal boşlukların birleşim noktasında, aortik kesenin dorsalinde, endodermal bir kalınlaşma olarak gelişir. Medial tiroid primordium, foramen cecum'da ventral bir divertikül olarak ortaya çıkar ve küresel bir yapıdan lobule ayrılarak gelişir. Dördüncü ila yedinci haftalar arasında, primitif tiroid dokusu hyoid kemiği ve laringeal kıkırdakların önüne iner ve nihai yetişkin pretrakeal konumuna ulaşır. Bu süreçte yapı, iki loblu hale gelir. Onuncu haftada, tiroid primordium çevresindeki vasküler mezenşim tarafından kuşatılır ve foliküllerle kaplanır. Bu evre, tiroidin anatomik ve hücrel olgunluğa ulaşmasını sağlar. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi thyroglossal kanalın kaybolması, lateral tiroid primordia ve parafoliküler C hücrelerin katkısı gibi çeşitli aşamalardan geçer. Embriyonik gelişimdeki anormallikler, özellikle ektopik tiroid dokusu gibi durumlar, radyoaktif iyot sintigrafisi ile tespit edilebilir. İlerleyen aşamalarda, foliküler hücrelerin lümene thyroglobulin salgılaması ve iyotu metabolize etmesi, tiroid hormonlarının sentezine yol açar. Bu hormonlar, genel metabolizma ve büyüme kontrolü ile ilişkilidir (10-12).

2.3 Anatomi

Tiroid bezi, endokrin sistemde kritik bir rol oynayan, boyundaki 5. servikal vertebra ile 1. torasik vertebra arasında konumlanmış bir organdır. Kelebek şeklindeki yapısı, iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmus ile karakterizedir. Isthmus, 2.-4. trakeal halkaların arasında yer alır ve larenks, farenks, özefagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir (13). Bazı bireylerde, isthmustan uzanan piramidal bir lob bulunabilir ve bu yapı, dil kökünden foramen çekuma kadar uzanabilir. Tiroid bezinin

her bir lobu ortalama 5x3x2 cm boyutlarındadır ve toplamda 25 gram ağırlığındadır. Posterior tarafta, lobların çıkıntıları "Zuckermandl Tüberkülü" olarak adlandırılır ve bu bölgeler, Inferior Laryngeal (Rekürren) sinirin geçiş yolu olarak önemli bir anatomik referans noktasıdır (14). Tiroid bezinin gerçek ve yalancı olmak üzere iki kapsülü vardır. Gerçek kapsül, tiroid bezini örterken, yalancı kapsül veya cerrahi kapsül, tiroidi çepeçevre saran gevşek bir bağ dokusudur. Berry Ligamanı, bu yalancı kapsülü kalınlaştırarak tiroid lobunun krikoid kıkırdağa tutunmasını sağlar ve yutma esnasında tiroid bezinin hareketini düzenler. Sternotiroid ve sternohyoid kaslar, orta hatta avasküler bir faysa oluşturarak tiroid bezini örter. Tiroidektomi sırasında bu orta hattan girilerek beze ulaşılabilir ve görüş alanını artırmak için bazen strep kaslarının kesilmesi gerekebilir (15).

2.3.1 Arterler

Superior tiroid arter, external carotid arterin ilk dalı olup, her iki tiroid lobunun üst kutbuna çift taraflı olarak iner. Bu arter, nervus laryngeus superior'a paralel bir şekilde seyrederek, tiroid fasyasını deler ve anterior ile posterior dallar oluşturur. Anterior dal, ipsilateral tiroid lobunun medial sınırı boyunca seyrederek isthmusun üst kenarında, karşı superior tiroid arter'in anterior dalı ile anastomoz yapar. Posterior dal ise inferior tiroidal arter'in superior dalı ile anastomoz yapar, böylece tiroid bezinin çeşitli bölgelerine sağlam bir kan akışını temin eder. Inferior tiroidal arter, tiroid bezini besleyen diğer önemli bir arterdir ve adına rağmen alt pol değil, orta pol seviyesinde tiroid bezine ulaşır. Bu arter, superior ve inferior olmak üzere iki dala ayrılır. Superior dal, bezin posterior kenarı boyunca yukarı çıkarak superior tiroid arter'in posterior dalı ile anastomoz yapar ve superior paratiroid bezini kanlandırır. Inferior dal ise tiroid bezinin inferior bölümünü ve inferior paratiroid bezini kanlandırır. Inferior tiroidal arter ve rekürren laryngeal sinir (RLS) birbirini çaprazlar ve bu ilişki, tiroid cerrahisi sırasında dikkate alınması gereken önemli bir anatomik detaydır. Bu bölgedeki diseksiyon sırasında, kanama riski taşıyan inferior tiroidal arter'in dalları sütüre edilerek veya koterize edilerek kontrol altına alınır (11, 16, 17).

2.3.2 Venler

Tiroid bezinin venöz drenajı, superior, middle ve inferior tiroidal venler tarafından sağlanır. Superior tiroid arter ile birlikte seyreden superior tiroidal ven, tiroid bezinin superior kutbundan çıkarak internal jugular vene dökülür. Benzer şekilde tiroid bezinin lateral ve inferior yüzeyini direne eden middle tiroid vende internal jugular vene dökülerek venöz akışı sağlar. Venöz pleksusu tamamlayan inferior tiroidal ven ise doğrudan brachiocephalic vene dökülür (13, 18).

2.3.3 Lenfatik Drenaj

Tiroid bezinin lenfatik drenaj sistemi, karmaşıklığı ve çok yönlülüğü ile bilinir. Santralde, tiroid lenfatikleri Rekürren Laringeal Sinir (RLS) ve Superior Tiroid Arteri (STA) rehberliğinde pre-laryngeal (Delphian), pre-trakeal ve para-trakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise STA'nın izlediği yol, inferior derin servikal lenf nodlarına yönlendirilir. Bazı lenfatik damarlar brakioyosefalik lenf düğümlerine ve derin servikal düğümlere boşalırken, diğerleri torasik kanala doğrudan dökülme eğilimindedir. Bu karmaşık lenfatik ağ, tiroid bezinin cerrahi müdahaleler sırasında özenle değerlendirilmesi gereken bir anatomik özellik olarak önem kazanır (19).

2.3.4 Sinir İnervasyonu

Tiroid bezinin sinir innervasyonu, hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminden gelir. Sempatik innervasyon, üst, orta ve alt servikal gangliyonlardan kaynaklanır ve vazokonstriksiyona neden olur. Parasempatik lifler ise vagus sinirinden gelir ve laringeal sinirler aracılığıyla tiroid bezine ulaşır. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler (RLS), vagus sinirinin dallarıdır. Sol RLS, arkus aortadan dönerken, sağ RLS sağ subklavyen arter hizasında çıkar. Bu sinirler, inferior tiroid arterden ayrılan dalların önünden, arkasından veya içinden geçebilir. Sağ RLS'nin trakea-özofageal oluğun daha lateralinde seyretmesi nedeniyle yaralanma riski daha yüksektir. RLS'ler, larinks kaslarını innerv eder ve yaralanmaları vokal kord parezisi veya paralizisine yol açabilir (11, 20-22).

2.4 Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezi, boynun ön tarafında yer alır ve iki lob ile bunları birleştiren isthmus adı verilen bir yapıya sahiptir. Vücudun en büyük endokrin bezlerinden biridir ve

yetişkinlerde 10-20 gram ağırlığındadır, erkeklerde kadınlara göre biraz daha büyük olabilir. Bez, yaş ve kiloya göre büyüklük gösterir. Mikroskop altında, tiroid bezi çok sayıda kapalı kese şeklinde folliküllerden oluşur. Folliküller, troglobulin adlı bir glikoproteinle dolu olup, tek katmanlı kübik epitel hücreleri ile çevrilidir. İnaktif durumdayken, foliküller genişlemiş ve kolloid içeriği artmıştır. Aktivasyon durumunda ise foliküller küçülür ve hücreler kübik veya silindirik şekil alır. Ayrıca, tiroid bezinde kalsiyum düzeyini kontrol eden kalsitonin hormonunu üreten C hücreleri de bulunur (23, 24).

2.4.1 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi

Tiroid bezi, vücutta önemli rollere sahip olan Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) hormonlarını üretir. Bu hormonlar, iyotlu tirozin moleküllerinin birleşmesiyle oluşan iyodotironin sınıfına aittir. T4, genellikle biyolojik olarak daha etkin olan T3'e dönüştürülür ve bir kısmı da biyolojik olarak etkisiz ters T3 (rT3) bileşimine dönüşebilir. T3 ve T4 hormonları tiroid bezinde üretilir, ayrıca T3, T4'ün deiyodinasyonu ile karaciğer, böbrek ve kaslar gibi periferik dokularda da üretilir. Bu dönüşüm, iyodotironin deiyodinaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Üç tip 5'-deiyodinaz enzimi vardır: Tip I, karaciğer ve böbrekte bulunur; Tip II, kas, beyin ve hipofiz gibi dokularda yer alır; Tip III, T4'ü inaktive eden ve rT3 üreten enzimdir. Bu enzimlerin aktivitesi, tiroid hormonlarının metabolik durumuna göre değişir ve hormonların dengelenmesinde kritik rol oynar (25-27).

2.4.2 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Tiroid hormonları, vücutta metabolizma, büyüme ve gelişme süreçlerini düzenleyen önemli endokrin düzenleyicilerdir. Karaciğer, böbrekler, kalp kasları, beyin, iskelet kasları ve diğer birçok dokuda etkili olan bu hormonlar, hücresel düzeyde gen ekspresyonunu düzenleyerek çeşitli biyokimyasal süreçleri kontrol eder. Tiroid hormonları, retinoid X reseptörü ile birleşerek tiroid hormon yanıt birimlerinde genetik materyalin transkripsiyonunu etkileyerek protein sentezini düzenler. Farklı tiroid hormon reseptör izoformları (TR α ve TR β), farklı dokularda özelleşmiş görevlere sahip olup, sinir sistemi gelişimi, kemik olgunlaşması, metabolizmanın düzenlenmesi ve diğer fizyolojik süreçlerde kritik roller üstlenirler. Metabolizma

üzerindeki etkileri, enerji harcamasını artırarak yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek hücre içi glikoz tutulumunu etkiler. Kardiyovasküler sistemden solunum sistemine, sindirim sisteminden üreme fonksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede fizyolojik etkilere sahip olan tiroid hormonları, vücutta birçok organ ve sistem üzerinde koordineli bir düzenleme sağlarlar. Bu hormonların eksikliği veya fazlalığı, birçok sağlık sorununa yol açabilir ve hormon dengesizlikleri, tiroid bezinin fonksiyonel durumunun dikkatle takip edilmesini gerektirir (28-30).

2.5 Tiroid Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

2.5.1 Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıkları endokrin sistemde sıkça rastlanan bozukluklardır. Tiroid disfonksiyonu belirtileri genellikle hafif veya belirgin olmayabilir. Bu nedenle, doğru teşhis için laboratuvar testleri önemlidir. Tiroid bezinin ürettiği hormonlar, vücudun normal büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Tiroid hormonlarının eksikliği (hipotiroidizm) veya fazlalığı (hipertiroidizm), vücut fonksiyonlarını etkileyebilir ve çeşitli şikayetlere (obezite, saç dökülmesi, yorgunluk vb.) neden olabilir (29, 31). Tiroid bozukluklarının en yaygın nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği veya aşırı iyot alımı, tiroid fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Tiroid fonksiyonu, vücudun düzenini sağlayan hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki ilişki ile kontrol edilir. Hipotalamus, tirotropin releasing hormon (TRH) salgılar, bu hormon hipofizi uyarak tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasını başlatır. TSH ise tiroid bezini uyarak tiroid hormonlarının üretimini başlatır (32, 33).

2.5.1.1 Tirotropin Releasing Hormon (TRH)

TRH, hipotalamus, beyin, tiroid bezinin C hücreleri, pankreasın β hücreleri, kalp, prostat, testis ve omurilikte bulunur. Hipotalamustan salgılanan TRH, hipofize ulaşarak TSH salgılanmasını tetikler ve TSH, tiroid bezini daha fazla hormon üretmeye teşvik eder. Tiroid hormonları, TRH üretimini azaltarak bu süreci dengeler. TRH testi, tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır; bu testte, TRH verildikten sonra TSH seviyelerindeki artış ölçülür (22, 31).

2.5.1.2 Tiroid Stimülan Hormon (TSH)

TSH, tiroid bezinin faaliyetini düzenleyen ve α ile β alt birimlerinden oluşan bir glikoproteindir. TSH ölçümü, 1965'te radioimmunoassay yöntemiyle başlamış olup, hipotalamik-hipofiz fonksiyonunun normal olması ve hastanın yakın zamanda tiroid tedavisi görmemiş olması gerekmektedir (34). Genellikle otomatik immünometrik kemilüminesans üçüncü nesil yöntemlerle yapılan TSH ölçümleri, toplam T4 ve T3, serbest T4 ve T3'ü ölçmek için kullanılır. Yetişkinler için TSH referans aralığı genelde 0.4-4.5 mIU/L arasındadır (31). TSH salgısı sirkadiyen ritim gösterir; sabahları maksimum, gece ise düşük seviyelere ulaşır (35). Bireyler arasındaki TSH ölçümleri farklılık gösterebilir ve gebelikte tiroid hormonları ve TSH seviyeleri değişkenlik gösterir. Gebelikte ilk trimesterde TSH referans aralığı genellikle 2.5 mIU/L olarak önerilir (36).

2.5.1.3 Tiroid Hormonları (T₃, T₄)

Tiroit hormonları olan T4 ve T3 seviyeleri, genellikle otomatik immünometrik kemilüminesans yöntemleriyle ölçülür. Bu testler, hormonları taşıyan proteinlerle bağlantılı toplam T4 ve T3'ü değerlendirir. Normalde, toplam T4 seviyeleri 4.6 ila 11.2 mcg/dL arasında, toplam T3 seviyeleri ise 75 ila 195 ng/dL arasında değişir (37). Tiroit hormonları, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TBPA) ve albümin gibi proteinlere bağlıdır ve bu proteinlerin seviyelerindeki değişiklikler, toplam tiroit hormonu seviyelerini etkileyebilir. Örneğin, TBG seviyelerindeki değişiklikler, serbest tiroit hormonu seviyelerinde geçici düşüslere neden olabilir. Serbest tiroit hormonları, proteinlere bağlı olmadan dolaşan hormonlardır ve taşıyıcı proteinlerin seviyelerinden etkilenmeyen doğru sonuçlar verir. Serbest T4 testleri, toplam T4 testlerinden daha hassas olup, tiroit bezinin gerçek faaliyetini yansıtarak daha güvenilir sonuçlar sağlar. Serbest tiroit hormonlarının ölçümü, toplam hormonlardan daha zordur, çünkü farklı birimlerde (nanomolar ve pikomolar) ölçülürler (38).

2.5.1.4 Tiroid Antikorları

Tiroid antikorları, anti-Tg (tiroglobulin antikoru), antimikrosomal veya anti-TPO (tiroid peroksidaz antikoru) ve tiroid uyarıcı immünoglobulin (TSI) gibi çeşitli formlarda bulunur. Bu antikorların düzeyleri genellikle tiroid fonksiyonlarını

belirlemek için kullanılmaz; daha çok otoimmün tiroidit gibi patolojik süreçlere işaret ederler. Hashimoto tiroiditi tanısı almış hastaların yaklaşık %80'inde yüksek tiroid antikor düzeyleri gözlemlenir. Ayrıca, bu antikor düzeyleri Graves hastalığı, multinodüler guatr ve nadiren tiroid tümörleri gibi diğer tiroid patolojilerinde de artabilir (39).

2.5.1.5 Serum Tiroglobulin (Tg)

Tiroglobulin (Tg), tiroid bezinin foliküler hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir ve normalde kana sınırlı miktarda salınır. Tiroidit veya Graves hastalığı gibi durumlarda tiroglobulin düzeyi artabilir. Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanan diferansiye tiroid kanseri hastalarında, tiroglobulin düzeyleri hastalığın nüksünü izlemek için kullanılır. Yüksek anti-Tg antikor düzeyleri, serum tiroglobulin düzeylerini etkileyebilir, bu nedenle değerlendirme sırasında anti-Tg antikorlarının dikkate alınması önemlidir (22, 40, 41).

2.5.1.6 Serum Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezindeki C hücreleri tarafından sentezlenen 32 amino asitli bir peptit hormonudur ve serum kalsiyum düzeylerini düşürme işlevine sahiptir. Normal serum kalsitonin seviyeleri 0-4 pg/mL arasındadır. Kalsitonin, medüller tiroid kanseri (MTK) teşhisi ve takibinde kullanılır. C-hücre hiperplazisi, hiperkalsemi, otoimmün tiroidit, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, emzirme, bazı bakteriyel enfeksiyonlar, maligniteler ve bazı ilaçlar kalsitonin düzeylerini artırabilir (22, 39).

2.5.2 Ultrason

Tiroid ultrasonografisi, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir ve tiroid bezini değerlendirmek için kullanılır. Bu yöntem, tiroid nodüllerinin detaylı incelenmesini sağlar ve nodüllerin anatomik yapılarını, karakteristik özelliklerini ve çevresindeki dokularla ilişkilerini belirlemede etkilidir. Tiroid kanseri taraması açısından, bilinen veya şüpheli nodülü olmayan bireylerde rutin olarak uygulanmamalıdır. Ancak, nodül tespiti yapılan hastalarda, ultrasonografi ile elde edilen bilgiler diğer görüntüleme yöntemleriyle birleştirilerek daha kapsamlı bir değerlendirme yapılabilir (42). Malignite olasılığını belirlemek için bazı ultrason kriterlerine dikkat edilir: solid yapıda ve kistik komponent içermeyen nodüller,

mikrokalsifikasyonlar, hipoekoik nodüller, santral vaskülaritede artış, belgelenmiş çap artışı, kalın düzensiz periferik hipoekoik halo ve malign görünümlü servikal lenf nodları. Bu özelliklerin ikisi veya daha fazlasının bulunması, malignite olasılığını artırabilir (43). Ultrason, nodüllerin iç yapısını anlamak için kullanılır ve solid nodüllerde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) kararı öncesinde nodül özellikleri detaylı bir şekilde değerlendirilir. Ayrıca, şüpheli servikal lenf düğümleri de olası metastatik yayılım açısından ultrason ile değerlendirilir.

2.5.3 Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumunu belirlemek için kullanılır ve genellikle hipertiroidizm veya nodüler patoloji durumlarında uygulanır. Düşük TSH seviyeleri hipertiroidizmi işaret edebilir ve sintigrafi, nodülün hiperfonksiyonel olup olmadığını değerlendirmede yararlıdır. "Sıcak" nodüller, normalden daha yüksek radyoaktivite gösterir ve genellikle benign olup düşük kanser riski taşır. "Soğuk" nodüller ise çevresindeki tiroid dokusundan daha az radyoaktivite yakalar ve daha yüksek malignite riski taşır (22). Teknesyum Tc 99m perteknetat (99mTc), bu tür incelemelerde giderek daha fazla tercih edilen bir izotoptur. Tiroid dokusunda depolanmaması ve daha kısa bir yarılanma ömrüne sahip olma gibi avantajları mevcuttur. Gebelik sırasında sintigrafi önerilmez çünkü radyasyon maruziyeti potansiyel bir risk taşır. Emziren kadınlar, sintigrafi sonrasında bir süre emzirmemelidir hatta bazı radyoizotop maddelerde 12 saat boyunca süt sağma ve atma gerekliliği vardır (22, 44).

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

Tiroid bezi ve çevresindeki lenf nodlarını ayrıntılı bir şekilde görüntülemek için BT ve MR çekimleri kullanılır. Bu yöntemler, özellikle büyük ve substernal yerleşimli guatr durumlarında tercih edilir ve tiroidin havayolu ile vasküler yapılarla olan ilişkisini değerlendirmede avantaj sağlar. Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi planlanan hastalarda kontrastsız çekim yapılmalıdır, kontrast kullanımı gerekiyorsa RAI tedavisi birkaç ay ertelenmelidir. PET-BT taramaları, tümörün metabolik aktivitesini ve yayılımını belirleyerek, özellikle Tg pozitif ancak RAI negatif durumlarda tedavi planlamasında yardımcı olur (22).

2.5.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli bir tanısal yöntemdir ve genellikle ultrason eşliğinde veya ultrason olmadan 25-gauge iğnelerle yapılır. İİAB, ≥ 1 cm boyutundaki nodüllerde düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon gibi maligniteyi destekleyen şüpheli özellikler olduğunda uygulanır. Malignite riski yüksek hipoekoik solid nodüllerde ve nodül boyutuna bakılmaksızın şüpheli sonografik özelliklere sahip nodüllerde de İİAB yapılmalıdır. Birden fazla şüpheli nodül varsa, en büyük nodülden biyopsi alınır. Ailede tiroid kanseri öyküsü, genç yaş veya radyasyon öyküsü gibi risk faktörleri varsa, 1 cm'den küçük nodüllere de İİAB yapılabilir. Düşük riskli nodüller için biyopsi, nodül boyutu ≥ 1.5 -2 cm olduğunda düşünülür. Spongios nodüller genellikle İİAB gerektirmez, ancak ≥ 2 cm boyutunda olanlar için dikkatli olunmalıdır. Kistik nodüller biyopsi gerektirmez, ancak belirli durumlarda İİAB yapılabilir. Multinodüler guatr durumunda en büyük veya malign görünen nodüle yönlendirilmelidir (42, 45, 46)

- **Bethesda I (Tanısal olmayan/yetersiz sitoloji):** Bu sınıftaki nodüllerde tanısal kesinlik elde edilememiştir. Tekrar İİAB yapılması önerilir. Eğer ikinci biyopsi sonucu da tanısal değilse, risk faktörleri ve ultrasonografik özellikler dikkate alınarak cerrahi düşünülebilir.
- **Bethesda II (Benign nodüller):** Benign sitolojiye sahip nodüllerde takip önerilir. Ancak nodülde belirgin değişiklikler veya şüpheli özellikler gelişirse, yeniden değerlendirme yapılmalıdır.
- **Bethesda III (Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon):** Cerrahi yerine tekrar İİAB veya moleküler testler önerilir. Sonuç alınamazsa, klinik ve ultrasonografik değerlendirmelerle takip veya cerrahi düşünülebilir.
- **Bethesda IV (Foliküler neoplazi):** Bu durumdaki hastalara cerrahi eksizyon önerilir. Moleküler testler kullanılamazsa, klinik ve sonografik değerlendirmelerle malignite riski belirlenmelidir.
- **Bethesda V (Malignite şüphesi):** Bu kategorideki nodüllerde papiller tiroid kanseri veya diğer maligniteler düşünülmektedir. Malignite tanısı konulan hastalara cerrahi müdahale önerilir.

- **Bethesda VI (Malign):** Bu kategorideki nodüller maligniteye işaret eder ve hastalara cerrahi uygulanmalıdır. Tiroid kanseri türüne bağlı olarak tedavi yöntemleri belirlenir.

Tablo 1: BETHESDA Sınıflaması

	Kategori	Malignite Olasılığı (%)	Yaklaşım
Bethesda I	Tanısal olmayan/yetersiz sitoloji	1-4	İİAB tekrarla
Bethesda II	Benign nodüller	0-3	Takip
Bethesda III	Önemi belirsiz atipi / Önemi belirsiz foliküler lezyon	5-15	İİAB tekrarla
Bethesda IV	Foliküler neoplazi	15-30	Lobektomi
Bethesda V	Malignite şüphesi	60-75	Lobektomi / Total Tiroidektomi
Bethesda VI	Malign	97-99	Total Tiroidektomi

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve tedavi süreçlerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ve Bethesda sınıflamasının kullanılması, hastaların tanı ve tedavi planlamasında önemli bir rehberlik sağlar. Bu sınıflandırma, nodüllerin patolojik özelliklerine göre risk seviyelerini belirlemede klinik kararların alınmasına yardımcı olur ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkıda bulunur.

2.6 Benign Tiroid Hastalıkları

2.6.1 Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezinin aşırı miktarda hormon üretmesi durumudur ve Graves hastalığı gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu durum, çeşitli sistemlerde hipermetabolik etkilere neden olabilir. Klinik belirtiler arasında kardiyovasküler sistemde çarpıntı, taşikardi ve atriyal fibrilasyon; sinir sisteminde yorgunluk, sinirlilik ve huzursuzluk; kas-iskelet sisteminde kas güçsüzlüğü, kemik kaybı ve osteoporoz bulunur. Ayrıca, göz kapağı sorunları ve proptozis, nemli deri ve saç dökülmesi, menstrüel düzensizlik ve infertilite, nefes darlığı, ishal, aşırı terleme ve kilo kaybı da görülebilir. Tanı için düşük TSH, yüksek serbest T3 ve T4 seviyeleri belirleyicidir. Graves hastalığı düşünülüyorsa tiroid antikorlarına bakılmalı ve RAI tutulumu artışı hipertiroidi ile tiroidit ayırıcı tanısında kullanılabilir. Ultrasonografi, Graves hastalığını veya toksik nodül ile multinodüler guatrı ayırt etmek için kullanılır. Tedavi, hastalığın sebebine bağlı olarak antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi müdahaleyi içerebilir (22, 47-49).

2.6.2 Graves Hastalığı

Graves Hastalığı, otoimmün bir tiroid hastalığı olup, genetik yatkınlık, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Kuzey Amerika'da hipertiroidizmin temel nedenlerinden biridir ve genellikle otoimmün bir süreçle ilişkilidir (22).

Epidemiyoloji ve Etiyoloji:

Graves Hastalığı, genellikle 40 ila 60 yaşları arasında ortaya çıkan, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen bir hastalıktır. Genetik faktörlerin yanı sıra postpartum durum, iyot fazlalığı, lityum tedavisi gibi tetikleyici durumlar etyolojide rol oynar. Otoimmün süreç, tiroid hormon reseptörüne karşı antikor üretimiyle karakterizedir (22).

Klinik Özellikler:

Graves Hastalığı, tirotoksikoz, diffüz guatr, oftalmopati, dermopati, jinekomasti gibi belirtilerle kendini gösterir. Hastalık, hipertiroidizmin tipik belirtileri

olan ısı intoleransı, artmış terleme, kilo kaybı, çarpıntı gibi semptomlara neden olur. Göz belirtilerinden oftalmopati hastalığının tanısında önemli bir rol oynar (22).

Tanısal Testler:

Hipertiroidizmin tanısı, yüksek serbest T3 veya T3 seviyeleriyle konur. Göz belirtileri varsa, Iodine 123 tutulumu ve tarama yapılabilir. Anti-Tg, anti-TPO antikorları ve TSH-Reseptör antikorları, Graves hastalığının tanısında yardımcı olur (22).

Tedavi Seçenekleri:

Graves Hastalığı, otoimmün bir tiroid hastalığı olup, genetik yatkınlık, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Kuzey Amerika'da hipertiroidizmin başlıca nedenlerinden biridir ve genellikle otoimmün bir süreçle ilişkilidir. Genellikle 40-60 yaşları arasında ortaya çıkan bu hastalık, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Genetik faktörler, postpartum durum, iyot fazlalığı ve lityum tedavisi gibi tetikleyici durumlar etyolojide rol oynar. Graves Hastalığı, tirotoksikoz, diffüz guatr, oftalmopati, dermopati ve jinekomasti gibi belirtilerle kendini gösterir. Hipertiroidizmin tipik belirtileri olan ısı intoleransı, artmış terleme, kilo kaybı ve çarpıntı gibi semptomlara neden olur. Göz belirtileri, özellikle oftalmopati, hastalığın tanısında önemli bir rol oynar. Tanısal testler, yüksek serbest T4 veya T3 seviyeleri ile yapılır ve göz belirtileri varsa Iodine 123 tutulumu ve taraması uygulanabilir. Anti-Tg, anti-TPO antikorları ve TSH-Reseptör antikorları, Graves hastalığının tanısında yardımcı olur. Tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi (RAI) ve cerrahi yöntemler bulunur. Antitiroid ilaçlar tiroid hormon üretimini inhibe ederek tirotoksikoz semptomlarını kontrol altına alır. RAI, tiroid hücrelerini tahrip ederek tiroidin boyutunu küçültür. Cerrahi tedavi ise genç hastalarda, büyük guatrı olanlarda veya diğer tedavilere uygun olmayanlarda düşünülür. Tiroidektomi, hastalığın tam kontrolü için tercih edilen bir yöntemdir. Tedavi seçimi, hastanın özelliklerine ve hastalığın şiddetine bağlı olarak bireyselleştirilmiş bir plan ile yapılmalıdır ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir (22).

2.6.3 Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr (TMNG), genellikle orta ve ileri yaşlardaki bireylerde gözlenen bir tiroid hastalığıdır ve tiroid bezinde birden fazla nodülün otonom hale gelerek aşırı tiroid hormonu üretmesiyle ortaya çıkar. Hastalarda guatr belirtileri ve tipik hipertiroidi semptomları görülürken, yaşlı popülasyonda tiroid apatisi veya kardiyak aritmi gibi atipik belirtiler de gözlenebilir. Tanı, laboratuvar testleri, ultrason incelemesi ve tiroid sintigrafisi ile konur. Sintigrafide, toksik nodüller sıcak bölge olarak belirirken, geri kalan tiroid dokusu baskılanmış olarak görülür. TSH seviyeleri baskılanmış, serbest T3 seviyeleri artmış ve serbest T4 seviyeleri sınırda veya hafif yüksek bulunur. Tedavi, hastanın yaşına, genel sağlık durumuna ve semptomların şiddetine göre belirlenir. Tedavi seçenekleri arasında radyoaktif iyot (RAI) ve cerrahi yer alır; yaşlı ve komorbid hastalarda ise düşük doz antitiroid ilaçlarla takip tercih edilebilir. Cerrahi tedavi genç hastalarda ve ciddi vakalarda tercih edilirken, toksik multinodüler guatr için total tiroidektomi önerilir. Tedavi sonrasında düzenli takip önemlidir ve antitiroid ilaç tedavisi alan hastalarda 3-4 aylık aralıklarla takip önerilir (47).

2.6.4 Hipotiroidi

Hipotiroidizm, tiroid bezinin yetersiz çalışması sonucu tiroid hormonlarının vücutta yeterince üretilmemesi veya kullanılamaması durumudur. Bu, metabolizma ve vücut fonksiyonlarında bozulmalara yol açar. Otoimmün hastalıklar (özellikle Hashimoto tiroiditi), iyot eksikliği, bazı ilaçlar (lityum veya amiodaron), tiroid cerrahisi ve radyasyon tedavisi gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Belirtiler arasında yorgunluk, kilo artışı, soğuğa duyarlılık, kabızlık, saç dökülmesi, kuru cilt, bradikardi, depresyon ve konsantrasyon problemleri bulunur. Tanı, kandaki yüksek TSH ve düşük serbest T4 seviyeleri ile konur. Tiroid otoantikör testleri, otoimmün nedenleri belirlemede yardımcı olur. Tedavi, genellikle sentetik tiroid hormonu levotiroksin (T4) ile yapılır ve dozaj hastanın özelliklerine göre ayarlanır. Tedavi başladıktan sonra düzenli doktor kontrolü ve TSH seviyelerinin izlenmesi önemlidir. Hipotiroidizm tedavisi genellikle ömür boyu devam eder (22).

2.7 Malign Tiroid Hastalıkları

2.7.1 Papiller Tiroid Karsinom

Papiller tiroid kanseri, tüm kanser vakalarının %1'ini oluşturan nadir bir kanser türüdür ve en sık 45-50 yaş arasında görülür. Teknolojinin gelişmesi ve tanı yöntemlerinin iyileşmesi ile daha fazla vakaya rastlanmaktadır; ABD'de yılda 22.000 yeni vaka teşhis edilmektedir (50). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülse de, 50 yaşın üzerinde bu fark azalır. Genç yaşlarda teşhis konulan vakalarda genellikle iyi bir sağ kalım oranı vardır. Tümörün büyüklüğü ve çevresindeki dokulara yayılması, prognozu etkileyen önemli faktörlerdir; 4 cm'den büyük tümörler ve ekstratiroidal tutulum, nüks riskini artırır (51, 52). Çevresel, hormonal ve genetik faktörlerin yanı sıra radyasyon maruziyeti de riski artırabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde ve ailede papiller kanser öyküsü olan bireylerde risk daha yüksektir (53). Papiller tiroid kanseri, sintigrafide soğuk nodül olarak gözlenir ve tanı için İİAB kullanılır. Mikroskopik olarak "buzlu cam nükleus", "nükleer psödo-inklüzyonlar", "nükleer groove" ve "nükleer mikrofilamentler" gibi belirgin özelliklere sahiptir. Psammoma body yapıları da hastaların yaklaşık yarısında görülür. Genç hastalarda genellikle iyi diferansiye olduğu için iyi bir prognoza sahiptir, ancak nekroz, vasküler invazyon, artmış mitoz ve belirgin nükleer atipi gibi faktörler kötü prognoz ile ilişkilidir. Boyun metastazları durumunda santral lenf nodu diseksiyonu ve bölge 6 diseksiyonu gibi müdahaleler uygulanabilir. Bu müdahaleler, hastalığın etkin kontrolünü sağlamayı ve olası rekürrens durumunda çevredeki yapılara bası yapmasını veya invazyonunu önlemeyi amaçlar (54). Bazı durumlarda, Eksternal Radyoterapi (ERT) lokal ve bölgesel kontrolü artırabilir (22).

2.7.2 Foliküler Tiroid Karsinom

Foliküler tiroid kanseri, genellikle iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülen nadir bir tiroid kanseri türüdür ve çoğunlukla kadınlarda, 50 yaş civarında teşhis edilir. Genetik yatkınlık ve radyasyona maruz kalma gibi faktörler riskini artırabilir (55, 56). Bu kanser türü, genellikle tiroid bezinde tek bir lezyon olarak başlar ve uzun süreli guatr ile ilişkilendirilebilir. Tanı aşamasında İİAB kullanılsa da moleküler markerlar ve genetik analizler kesin tanı ve tedavi planlamasında önemlidir.

Foliküler tiroid kanseri tedavisinde cerrahi müdahale temel yaklaşımdır; minimal invaziv vakalarda lobektomi, yaygın invaziv vakalarda total tiroidektomi tercih edilir (56-58). Cerrahi sonrası, hastanın serum TSH seviyeleri düzenli olarak izlenir ve tedavi hastanın durumuna göre kişiselleştirilir. Minimal invaziv vakalarda cerrahi yeterli olabilirken, yaygın invaziv vakalarda radyoaktif iyot tedavisi gerekebilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde genellikle olumlu prognoz olmasına rağmen, %5-20'sinde lokal veya bölgesel nüks, %10-15'inde uzak metastaz riski bulunur (59). Doğru tanı, etkili tedavi ve düzenli takip, hastaların sağkalım oranlarını artırmak için kritik öneme sahiptir. Yüksek riskli durumları erken tespit ederek uygun müdahalelerde bulunmak, tedavi süreçlerini kişiselleştirmek ve komplikasyonları en aza indirmek hayati bir rol oynar (59, 60).

2.7.3 Hürthle Hücreli Tiroid Karsinom

Hürthle hücreli tiroid karsinomlar, tiroid malignitelerinin %3-4'ünü oluşturur ve farklı klinik davranışları nedeniyle önemlidir (61). Bu kanserler, onkositik değişimle karakterize edilen büyük poligonal hücrelerden oluşur ve minimal invaziv ve yaygın invaziv olmak üzere iki ana formda incelenir. Minimal invaziv tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir (62). Teşhis aşamasında, hastaların ortalama yaşı 50-60 arasında olup, tiroid nodülü şikayetiyle doktora başvururlar (63). Ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tanıda kritik araçlardır. Cerrahi rezeksiyon, temel tedavi yöntemidir; minimal invaziv vakalarda lobektomi, yaygın invaziv vakalarda total tiroidektomi tercih edilir. Radyoaktif iyot tedavisi genellikle sınırlı etkili olsa da bazı durumlarda kullanılabilir. TSH supresyonu ve radyoterapi, tedavi stratejilerinin bir parçası olabilir. Takip sürecinde, hastaların serum tiroglobulin düzeyleri ve servikal ultrasonografik incelemeler ile değerlendirilir. Yaygın metastatik durumlarda, protein kinaz inhibitörleri kullanılabilir. Prognozu belirleyen faktörler arasında tümör boyutu, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazları yer alır (64-67).

2.7.4 Medüller Tiroid Karsinom

Medüller Tiroid Kanseri (MTK), genellikle sporadik bir kanser türü olmasına rağmen, %25 oranında kalıtsal olarak görülür ve RET genindeki mutasyonlarla

ilişkilidir (98). Tanı aşamasında kalsitonin, kromogranin A ve CEA markerlarının ölçümü önemlidir. MTK, klinik olarak MEN 2A, MEN 2B ve Ailevi Medüller Tiroid Karsinomu (FMTK) olarak sınıflandırılır. MEN 2A, feokromositoma ve hiperparatiroidizm ile ilişkilidir; MEN 2B ise dudak ve dildeki sinir tümörleri ve iskelet deformiteleri ile karakterizedir. FMTK, MEN 2A'ya benzer ancak feokromositoma veya hiperparatiroidizm belirtileri göstermez (100-102). Tedavide total tiroidektomi tercih edilir ve hiperparatiroidizm veya feokromositoma varsa, bu durumlar da ele alınmalıdır. Ameliyat sonrası takipte kalsitonin ve CEA seviyeleri izlenir. MTK'nın TSH'ye bağımlı olmaması baskılama tedavisini gereksiz kılar. Sağkalım, hastalığın evresi, tanı yaşı ve uygulanan cerrahi tedavinin kapsamına bağlı olarak değişir. Uzak metastazlar, ana ölüm nedeni olup hastaların genel sağlık durumları ve tedaviye verdikleri yanıtlar sağkalım üzerinde etkilidir (68-71).

2.7.5 Anaplastik Tiroid Karsinom

Anaplastik Tiroid Karsinomu (ATK), tiroid bezinin foliküler hücrelerinden kaynaklanan ve genellikle ileri evrelerde tespit edilen agresif bir tümördür. ATK'nın morfolojik heterojenliği, tanı ve ayırıcı tanıda zorluklara neden olabilir (72). Bu kanser türü genellikle yaşlı bireylerde daha sık görülür ve endemik guatrın yaygın olduğu bölgelerde daha yüksektir. Klinik bulgular genellikle lokaldır ve ses kısıklığı, boyun ağrısı, disfaji, dispne ve stridor gibi belirtilerle ortaya çıkar. Tanı genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi ve sitolojik inceleme ile konur; morfolojik özellikler ve immunohistokimyasal çalışmalar tanıda önemlidir. ATK'nın evrelemesi, yaş, cinsiyet, lokal tümör yayılımı ve uzak metastaz varlığı gibi faktörlere dayanır. Hastalığın yönetimi zorludur; hastalar genellikle tanı aldıklarında cerrahi müdahale için uygun değildirler ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Cerrahi, uygun hastalarda total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonunu içerir. Radyoterapi, özellikle evre IVA veya IVB hastalıklarında lokal kontrolü artırabilir ve palyatif olarak kullanılabilir, ancak evre IVC hastalıklarında etkinliği sınırlıdır. Kemoterapi de ATK tedavisinde kullanılır; doksorubisin, taksanlar ve platin ajanları gibi ilaçlar tedavi rejiminde yer alır (73-75).

Hastaların prognozu genellikle kötüdür ve tanı sonrası yaşam süresi kısadır. Tedavi stratejilerinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin bir kombinasyonu önerilir. Ancak, hastalığın agresif doğası ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle tedavi

süreci zorludur. Hastaların takibinde, yaş, tümör yayılımı ve metastaz varlığı gibi faktörler dikkate alınmalıdır (75, 76).

2.8 Tiroid Cerrahisi

Tiroid hastalıklarında cerrahi tedavi endikasyonları, tiroid kanseri, nodüler guatr, hipertiroidizm, Graves hastalığı, kronik tiroid iltihapları, büyük boyutlu guatr, rekürren tiroid kistleri veya nodülleri ve toksik adenomlar gibi durumları içermektedir. Bu endikasyonlar genellikle tiroid bezinin anormal büyümesi, kanser potansiyeli, aşırı tiroid hormonu üretimi veya ilaç tedavisi ile düzeltilemeyen durumları içermektedir.

Tiroidektomi öncesinde, hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesi, cerrah ve anestezi uzmanı tarafından gerçekleştirilen poliklinik değerlendirmeleriyle başlar. Cerrah tarafından, potansiyel komplikasyonlar, alternatif tedavi seçenekleri ve cerrahi prosedür ile ilgili detaylı bir hasta eğitimi sağlanır. Anestezi uzmanı, hastanın genel sağlık durumunu gözden geçirir ve genel anestezi sırasında ortaya çıkabilecek riskleri değerlendirir. Hasta, ameliyat öncesinde detaylı bir muayene ve tetkiklerden geçirilir. Kan değerleri ve tıbbi geçmişi gözden geçirilir. Ameliyat öncesinde hastanın oral alımı, operasyondan en az 6 saat önce kesilir; sıvı alımı ise 2 veya 4 saat önce sonlandırılır (19). Düşük riskli hastalarda rutin preoperatif laringoskopi genellikle önerilmez. Ancak daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş veya belirli risk faktörlerine sahip hastalarda vokal kordların değerlendirilmesi için laringoskopi düşünülebilir (77, 78).

Tiroid cerrahi uygulanan çeşitli prosedürlere baktığımızda, total tiroidektomi, her iki tiroid lobu ve isthmusun tamamen çıkarılmasını içerir ve bu işlem sırasında paratiroid bezleri, rekürren laringeal sinir ve superior laringeal sinirler korunmaya çalışılır (79). Subtotal tiroidektomi günümüzde önerilmemektedir, çünkü hastalığın nüks etmesi durumunda rekürren laringeal sinirler ve paratiroid bezleri büyük risk altında olabilir. Hartley-Dunhill subtotal tiroidektomi tekniği, hastalığın yoğun olduğu tarafta total lobektomi ve isthmusektomi yapılırken, diğer tarafta belirli bir tiroid dokusu bırakılmasını içerir. Radyoaktif iyot uygulanması ve triglobulin ölçümlerini etkileyebileceği için malign hastalığı olan olgularda subtotal tiroidektomi önerilmez. Yeni bir yöntem olan totale yakın tiroidektomi (near-total), tiroid lobunun bir tarafında

sadece çok az tiroid dokusunun bırakılmasını içerir ve genellikle rekürren laringeal sinirin yaralanmasını önlemek amacıyla tercih edilir (80).

Cerrahide başarılı olabilmek için ilk adım masada uygun bir görüş açısının sağlanmasıdır. Hasta masada supine pozisyonda, başı 15-30 derece yükseltilmiş ve boynu ekstansiyonda olması eksplorasyon için oldukça önemlidir. Ayrıca pozisyon verilirken postop ağrı veya bir sorun olmaması açısından hiperekstansiyondan uzak durulmalıdır. Theodore Kocher tarafından tanımlanan ve tiroid cerrahisinde cilt insizyonu için anatomik referans olarak kabul edilen suprasternal çentik ile tiroid kartilajı arasından ve bu bölgede yer alan doğal Langer çizgilerine paralel olacak şekilde Kocher'in kolye insizyonu yaklaşık 3-7 cm arasında (hastanın vücut yapısı veya tiroid bezinin büyüklüğüne göre değişen uzunlukta) uygulanır (22).

Cilt ve ciltaltı bistüri ile kesilir. Platisma kasına ulaşılır. Koter ile platisma kası da geçilerek altta avasküler plandan (süperficial=investing fasya üzerinden) süperior ve inferiora doğru subplatismal flep oluşturulur. Bu flebin sınırları; süperiorda tiroid kartilaj çıkıntısına, inferiorda klavikulanın altına, lateralde sternokleidomastoid kasların laterale kadardır. Platisma altında, Investing fasya üzerinde yerleşmiş olan anterior juguler venler diseksiyon sırasında korunmalıdır. Bu venler iatrojenik olarak yaralanırsa bağlanmalıdır (19, 79). Tiroid lojuna girmek için orta hatta sternohyoid kas fasyası vertikal olarak kesilir. Strep kaslar künt diseksiyon ile tiroid dokusu üzerinden sıyrılarak ayrılır. Bu kaslar laterale doğru çekilir. Eğer tiroid dokusu explore edilemiyorsa step kaslar ligasure ile kesilebilir. Ardından sağ ya da sol tiroid lobu parmak ile mediale doğru çekilir. Lateralde v. thyroidea media görülür ve bağlanarak kesilir. Ardından tiroid dokusu koher klemp ya da askı dikişi ile aşağıya çekilerek süperior pol explore edilir. Bu alanda tiroidin üst polünü besleyen ve drene eden a. thyroideasuperior ve v. thyroidea superior bağlanarak kesilir. Bağlama esnasında süperior laringeal sinirin eksternal dalının yaralanmaması için arter ve ven dokuya yakın bağlanmalıdır (79).

Alt pole geçildiğinde; diseksiyon ve damarların ligasyonu sırasında rekürren laringeal sinirin korunmasına özen gösterilmelidir. Rekürren laringeal sinir anatomik olarak altta a. throidia inferioru çaprazlayarak trakeoözofageal oluktan yukarıya doğru seyir gösterir ve inferior konstriktör kasın altından (krikotiroid bileşkenin arkasından)

larinkse girer. Bu kısımda sinir tiroide çok yakındır. a. throidea inferiorun ligasyonu sırasında bu sinirin iatrojenik yaralanması postoperatif dönemde ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü ve vokal kord paralizisine bağlı dispne gelişebilir. Operasyon esnasında paratiroid bezlerin de korunmasına özen gösterilmelidir. Bu bezler sarı-kahverengi renkte, yaklaşık 35-40 mg ağırlığında ve sıklıkla 4 adettir. Genellikle üst paratiroid bezleri rekürren laringeal sinirin altında, alt paratiroid bezleri ise sinirin üstünde yer alır. Postoperatif dönemde hipokalsemi oluşmaması için tiroidektomi sırasında paratiroidler ortaya konmalı ve damarları korunmalıdır. Paratiroid bezlerinin beslenmelerinin bozulması durumunda bezler bistüri yardımı ile küçük parçalara ayrılarak sternokleidomastoid veya strep kaslar içine ekilmelidir. Bir tarafta lobektomi işlemi tamamlandıktan sonra isthmus trakea üzerinden koter yardımı ile serbestlenmeli ve aynı işlem diğer lob için tekrarlanmalıdır. Eğer piramidal lob mevcutsa diseke edilerek spesmene dahil edilmelidir (79, 81-83).

2.8.1 Minimal İnvaziv Tiroid Cerrahisi

Minimal invaziv cerrahi, laparoskopik, torakoskopik ve artroskopik teknikleri içerir ve birçok alanda geleneksel cerrahinin yerini almıştır. Tiroid cerrahisinde minimal invaziv yöntemler, daha iyi kozmetik sonuçlar elde etme, ameliyat sonrası ağrıyı azaltma ve hastanede kalış süresini kısaltma gibi avantajlar sağlar. Bu yöntemler üç kategoriye ayrılır: minimal invaziv açık tiroidektomi, video yardımcı minimal invaziv tiroid cerrahisi (Sofferman tekniği) ve saf endoskopik yöntemler (84, 85).

Minimal İnvaziv Açık Tiroidektomi: Minimal invaziv açık tiroidektomi, açık tiroidektomiyle benzer bir prosedürdür ancak daha küçük bir cilt insizyonu kullanılır. Bu yöntemde, alt boyundaki cilt kıvrımı boyunca 3 ile 4,5 cm arasında bir transvers insizyon yapılır. İnsizyon, bilateral tiroidektomi yapılacaksa santralde, lobektomi yapılacaksa ilgili lob tarafında ve lateralde olabilir. Avantajları arasında daha kısa ameliyat süresi, daha az intraoperatif kan kaybı, postoperatif ağrıda azalma ve daha kısa hastanede kalış süresi bulunmaktadır (86).

Video Yardımlı Minimal İnvaziv Tiroid Cerrahisi (Sofferman Tekniği): Sofferman tekniği olarak bilinen video yardımcı minimal invaziv tiroid cerrahisi, 6 cm'den daha küçük bir boyun insizyonu kullanır ve üst pol damarlarının video-

endoskop yardımıyla ligasyonunu içerir. Bu yöntemde, cerrah, cerrahi alanı büyütülmüş bir görüntü üzerinden izleyebilir, bu da daha hassas ve kontrol edilebilir bir cerrahi sağlar. Avantajları arasında minimal invaziv yaklaşım, küçük insizyon, hızlı iyileşme ve daha az travma yer alır (87).

Saf Endoskopik Yöntemler: Saf endoskopik yöntemlerde, ameliyat boyunca hastanın boyun bölgesinde görünür bir yara izi olmaması hedeflenir. Bu yöntemler, supraklavikular alandan, toraks ön duvarından, aksilladan, memeden ve retroauriküler bölgeden girilerek uygulanır. Temel amaç, cilt altı diseksiyonu ve CO₂ gazı yardımı ile tiroid lojuna ulaşmaktır. Endoskopik diseksiyon ve rezeksiyon ile tiroidin çıkarılması sağlanır. Avantajları arasında estetik açıdan daha tatmin edici sonuçlar, postoperatif ağrıda azalma ve hızlı iyileşme yer alır (88-91).

Naturel Orifis Transluminal Endoskopik Cerrahi (NOTES): Minimal invaziv bir tiroid cerrahisi yöntemidir. Bu yöntem, 2008'de ilk defa uygulanmış olup, özellikle transoral endoskopik tiroidektomi (TOET) adıyla bazı merkezlerde klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak, dil altı veya gırtlak arkasından yapılan bu tekniklerde ciddi doku hasarı, yüksek komplikasyon oranları ve cerrahi sırasında aletlerin hareket kısıtlılığı gibi teknik zorluklar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, uygulanabilirliği sınırlı kalmıştır. Bu teknikle, hastanın ağzından girilerek tiroid bezinin çıkarılması amaçlanır. Anowong'un 2016'da yayınladığı bir çalışma, TOET'in vestibüler yaklaşım ile uygulanmasının komplikasyon oranlarını düşürdüğünü göstermiştir. 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 (92).

2.9 Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları

Tiroid cerrahisi, dünya genelinde benign ve malign tiroid hastalıklarının tedavisinde sıkça uygulanır ve genellikle düşük riskli kabul edilse de bazı uzun vadeli komplikasyonlar ciddi sorunlar yaratabilir. Bu cerrahi, tiroid bezinin anatomik özellikleri ve çevresindeki yapılar nedeniyle özel bilgi, beceri ve deneyim gerektirir. En sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında rekürren laringeal sinir yaralanması ve

hipokalsemi bulunur. Bu komplikasyonlar, bezin boyutu, fibrozis, vaskülerite veya inflamasyon gibi faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Cerrahın deneyimi ve hastanın preoperatif hazırlığı da komplikasyon riskini etkileyen önemli faktörlerdir. Tiroid cerrahisinin olası komplikasyonları arasında hematoma, seroma, yara enfeksiyonu, ses kısıklığı, rekürren laringeal sinir ve süperior laringeal sinir hasarı, disfaji, trakeal yaralanma, şilöz kaçak, trakeomalazi, özofagus yaralanması, tiroid fırtınası ve pnömotoraks gibi durumlar yer alır. Bu nedenle, cerrahın teknik becerisi ve deneyimi, komplikasyonların önlenmesinde kritik bir rol oynar. Etkili hasta yönetimi, bu potansiyel komplikasyonların azaltılmasında ve tedavi edilmesinde önemli bir faktördür (93-95).

2.9.1 Hematom

Tiroid cerrahisinin nadir ancak ölümcül olma potansiyeline sahip bir postoperatif komplikasyonu hematomdur ve genellikle cerrahiden sonraki ilk 6 saat içinde ortaya çıkar. Bu komplikasyon, boyun yapılarına baskı yaparak akut hava yolu tıkanıklığına neden olabilir ve mortalite riskini artırır. Antikoagülanlar ameliyat öncesinde kesilmeli ve ameliyat sırasında hemostaz sağlanmalıdır. Postoperatif hematoma riski, enflamatuvar tiroid hastalıkları, parsiyel tiroidektomi, kronik böbrek hastalığı, kanama bozuklukları, Graves hastalığı ve antiplatelet/antikoagülasyon ilaçları ile ilişkilidir. Öksürük, bulantı ve kusma da kanamaya yol açabilir. Yaş, cinsiyet, bilateral prosedürler, tekrarlayan hastalık ve cerrahın deneyimsizliği hematoma riskini artıran faktörlerdir. Servikal hematoma, geniş, gergin ve mor renkli bir şişlik olarak ortaya çıkar ve solunum sıkıntısı ile stridor belirtileri gösterirse acil müdahale gerektirir. Müdahale, sütürlerin derhal alınması ve hematomun boşaltılması ile başlar. Büyük hematomlar entübasyonu zorlaştırabilir, bu nedenle boşaltıldıktan sonra entübasyon yapılmalıdır. Hematom genellikle paratrakeal bölgede bulunur ve hemostaz sağlanırken rekürren laringeal sinirler ve paratiroid bezleri korunmalıdır. Seröz sıvının drenajı için bir dren yerleştirilmesi önerilir (96).

2.9.2 Seroma

Cerrahi sonrası insizyon hattında görülen seroma çoğunlukla kendiliğinden çözülmesi beklenmektedir. Boyut olarak çok büyük olanların iğne ile belirli aralıklarla boşaltılması seromanın kaybolması için yeterli olmaktadır.

2.9.3 Yara Yeri Enfeksiyon

Tiroid cerrahilerinde yara yeri enfeksiyonu çok nadir gözlenmektedir. Çoğunlukla antibiyoterapi ve günlük pansuman ile kolayca tedavi edilebilmektedir.

2.9.4 Sinir Hasarı

Tiroid cerrahisi sırasında rekürren sinirin yaralanması önemli bir komplikasyon olup, sinir diseksiyonu konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazıları diseksiyonun azaltılmasının yaralanma riskini azaltacağını savunurken, aşırı diseksiyonun sinir hasarına neden olabileceği belirtilir (97, 98). Tiroid ameliyatı sırasında superior laringeal sinir (SLS), rekürren laringeal sinir (RLS) ve vagus siniri yaralanabilir. SLS hasarı sese yorgunluk, ses kalitesinde bozulma ve ses tonunda değişikliklere yol açarken, RLS yaralanması ipsilateral vokal kord felci veya parezisi ile sonuçlanabilir. RLS yaralanması, inferior tiroid arter bağlanırken veya Berry ligamanı civarında serbestlenirken olabilir. Graves hastalığı, kronik lenfositik tiroidit ve tiroid karsinomu gibi faktörler RLS yaralanma riskini artırır. Tiroidektomi sonrası sinir yaralanmalarının tanısı nörolarengeal değerlendirme ile konulabilir. Sinir yaralanma riskini azaltmak için cerrahların tecrübesi, anatomik faktörlerin dikkate alınması ve histolojik özelliklere özen gösterilmesi önemlidir (99).

2.9.5 Hipokalsemi ve Hipoparatiroidizm

Hipokalsemi, tiroidektomi sonrasında en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve genellikle hipoparatiroidizm sonucu ortaya çıkar. Hipoparatiroidizm, paratiroid dokusunun cerrahi ile çıkarılması, hasar görmesi veya damarlarının işlevini kaybetmesiyle meydana gelir (140, 141). Total tiroidektomi geçiren hastaların yaklaşık %25'inde postop geçici hipokalsemi gelişir ve %0.3-49'unda geçici, %13'ünde ise kalıcı hipoparatiroidizm görülür (140, 142). Kalıcı hipoparatiroidizm hastalarında hipokalsemi ömür boyu devam edebilir ve bu hastalar sürekli kalsiyum ve D vitamini takviyesi almalıdır. Hipokalsemi belirtileri arasında ağız çevresinde

uyuşma, karıncalanma, bilinç bulanıklığı, kasılmalar ve nöbetler bulunur. Semptomatik hipokalsemi hastalarına oral veya intravenöz kalsiyum verilmesi gerekebilir. Asemptomatik hastalarda tedavi cerrahın takdirine bağlıdır. Kalsiyum ve D vitamininin birlikte kullanımı semptomatik hipokalsemi riskini azaltabilir (100, 101).

2.10 Sinir Monitörizasyonu

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde rekürren laringeal sinir (RLS) ve eksternal laringeal sinir monitörizasyonu, sinir hasarı riskini azaltmak için giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Bu teknikler, devamlı monitörizasyon ve periyodik stimülasyon prensiplerine dayanır ve endotrakeal tüpler ile laringeal palpasyon gibi araçlarla gerçekleştirilir. Barczynski ve arkadaşlarının 2009'daki çalışması, nöromonitorizasyonun geçici RLS hasarını azaltmada anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir. Ancak, meta analizlerde kalıcı sinir hasarı oranlarında belirgin bir fark bulunmamıştır. Teknik adımlar arasında vagus ve RLS stimülasyonu yer alır. Uluslararası kılavuzlar, RLS monitörizasyonuna ek olarak pre ve postoperatif laringoskopi önermektedir. Bu tekniklerin etkinliğini değerlendirmek ve cerrahi süreçte kritik adımları belirlemek için daha fazla çalışma ve kılavuz geliştirilmesi gereklidir (22, 102).

3.MATERYAL-METOD

Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Başhekimlik izni alındıktan sonra etik kurul başvurusu yapıldı. 30.05.2024 tarihli 2024/128 protokol numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde yürütüldü.

9 Temmuz 2002 ile 25 Mart 2024 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 “foliküler neoplazi şüphesi (Bethesda IV)” İİAB sonucu olmak
- 18 yaş üzeri olmak

Çalışma dışı bırakılan hastalar:

- Cerrahi öncesi İİAB sonucu “foliküler neoplazi şüphesi” olmayan hastalar
- İİAB sonucu “foliküler neoplazi şüphesi” gelen ancak opere olmayan hastalar

Hastaların yaş, cinsiyet, İİAB yapılan kısım (isthmus, sağ, sol, bilinmeyen), preop USG ve İİAB sonuçları, cerrahi patoloji sonuçları incelendi. Veri taramasında tespit edilen başka bir merkezde opere olan ve patoloji sonuçlarına ulaşılan hastalar dışlanmazken, opere olduğu anlaşılan fakat patoloji sonucu bulunamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi HBYS sisteminden ‘P618440’, ‘P618460’, ‘P618470’, ‘P618480’, ‘P618490’, ‘P618500’, ‘P618510’ ve ‘P618511’ kod numaralarına sahip cerrahi operasyon geçiren tüm hastaların (6570 hasta) var olan tüm patoloji sonuçları (15.198 biyopsi sonucu) incelendi. Öncelikle bu patoloji sonuçlarından tiroide ait olanlar (9670 adet) belirlendi. Daha sonra bu sonuçlardan cerrahiye ait patolojiler çıkartıldı ve böylece hastaların İİAB sonuçlarına

ulaşıldı (3050 adet). Bu sonuçlar içerisinde “foliküler neoplazi şüphesi – Bethesda IV” olarak kabul edilenler belirlendi (167 kişi).

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler, R programı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin dağılım özelliklerini değerlendirmek amacıyla, sayısal veriler üzerinde Shapiro-Wilk Test uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun olduğu belirlenen sayısal veriler, ortalama $\pm$ standart sapma formatında ifade edilerek gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Independent Samples t-test kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler ise medyan (Q1–Q3) ile özetlenmiş, gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Test tercih edilmiştir.

Kategorik değişkenler için veriler sayı (yüzde) biçiminde sunulmuş ve gruplar arası ilişkilerin incelenmesi amacıyla Chi-Square Test uygulanmıştır. Ancak, hücre frekanslarının düşük olduğu durumlarda Fisher’s Exact Test kullanılmıştır.

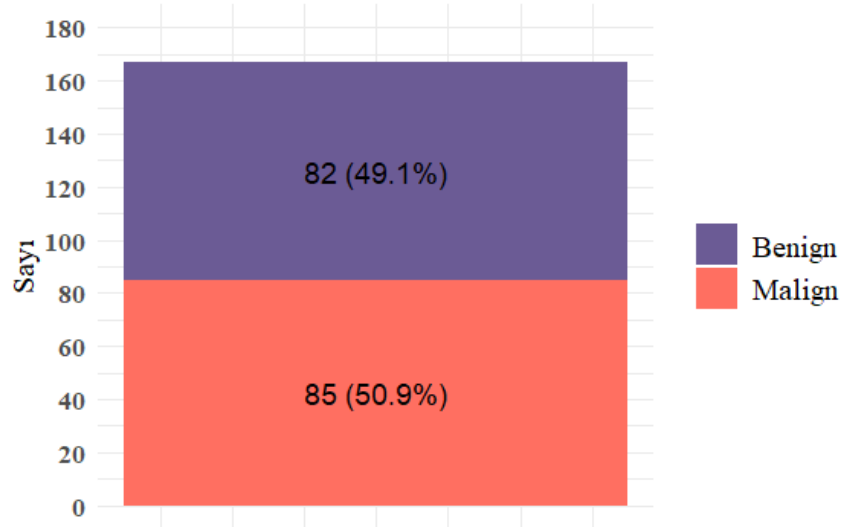
4.BULGULAR

Temmuz 2002 ile Mart 2024 tarihleri arasında tiroidektomi uygulanmış 6570 hasta uygunluk açısından değerlendirildi. Bu süreçte, tiroidektomi yapılan hastaların sistemde kayıtlı 15.198 patoloji raporu incelendi. Bu raporların 5.528'i tiroid materyaline ait olmadığından çalışmaya dahil edilmedi. Cerrahi materyallere ait olan 6.620 patoloji raporu da hedef hastaların İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonuçlarını belirlemek amacıyla dışlandı. Geriye kalan 3.050 İİAB sonucundan "foliküler neoplazi şüphesi-Bethesda IV" olarak değerlendirilen 167 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tablo 2. Cerrahi patoloji sonuçlarına göre dağılım

Patoloji	N
Benign	Lenfositik Tiroidit
	24 (%14.4)
	Foliküler Adenom
	11 (%6.6)
Malign	Hurthle Hücreli Adenom
	10 (%6)
	Foliküler Nodüler Hastalık
	37 (%22.2)
Malign	Hurthle Hücreli Karsinom
	4 (%2.4)
	Papiller Tiroid Karsinomu
	73 (%43.7)
Malign	NIFT
	4 (%2.4)
Malign	Foliküler Tiroid Karsinomu
	4 (%2.4)

Cerrahi patoloji sonuçlarına bakıldığında tüm hastaların %43.7'si 73 kişi papiller tiroid karsinomu olarak sonlanmıştır. İkinci sırada foliküler nodüler hastalık tanısını alan hasta sayısı 37 (%22.2) kişidir (**Tablo 2**). Sonuç olarak, bu hastalar cerrahi materyallere ait patoloji sonuçlarına göre 82 (%49.1) benign, 85 (%50.9) tanesi malign olarak değerlendirildi (**Şekil 1**).

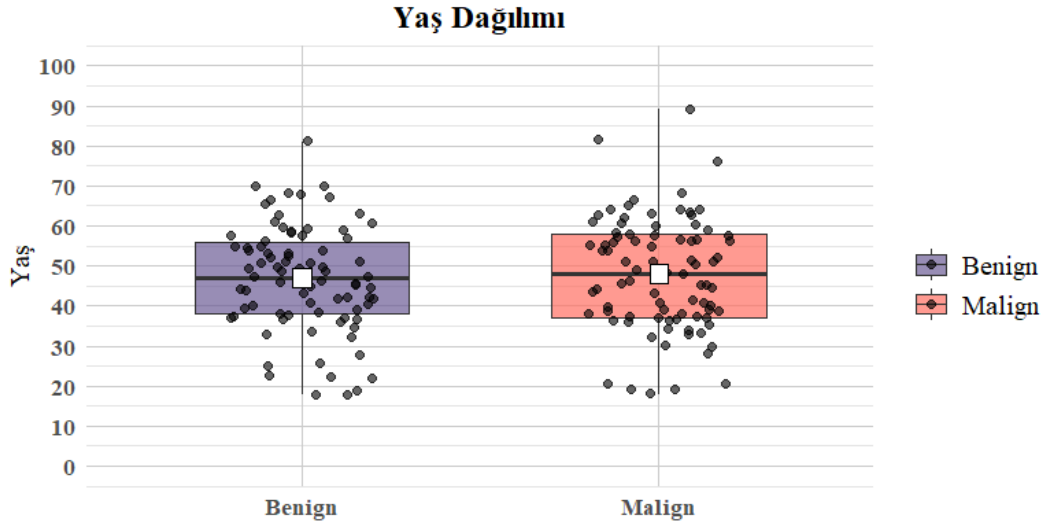


Şekil 1. Takip edilen hastaların cerrahi sonrası patoloji sonuçları

Analize dahil edilen hastaların cerrahi sonrası patoloji sonuçlarına göre karakteristik özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 3. Takip edilen hastaların yaş dağılımı

Değişken	All (n = 167)	Benign (n = 82)	Malign (n = 85)	P-Değeri
Yaş	48 (38-57.5)	47 (38-55.8)	48 (37-58)	0.609



Şekil 2. Takip edilen hastaların yaş dağılımı

Tüm hastaların yaş aralığına bakıldığında median 48 (38-57.5) iken, cerrahi sonrası benign patolojiye sahip hastaların yaş dağılımı 47 (38-55.8) olarak hesaplanırken, malign hastaların yaş dağılımı 48 (37-58) olarak hesaplanmıştır (**Tablo 3**). P değeri 0.609 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 4. Takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı

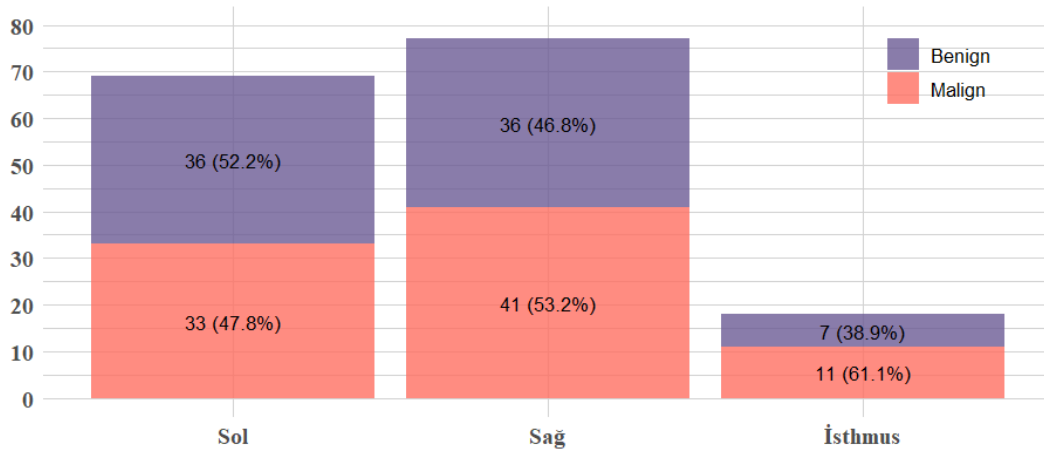
Değişken		All (n = 167)	Benign (n = 82)	Malign (n = 85)	P-Değeri
Cinsiyet	Kadın	133 (%79.6)	66 (%49.6)	67 (%50.4)	0.940
	Erkek	34 (%20.4)	16 (%47.1)	18 (%52.9)	

Malign ve benign sonuçlanan hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, her iki grupta da kadın hastaların sayısı daha fazladır. Kadın hastalardan 133'ü (%79.6) benign, 67'si (%50.4) malign sonuçlanmıştır. Erkek hastaların sayısı ise 34 (%20.4) olup, bunların 16'sı

(%47.1) benign ve 18'i (%52.9) malign olarak tespit edilmiştir. P değeri 0.940 olarak hesaplanmıştır (**Tablo 4**).

Tablo 5. Takip edilen hastaların nodül lokalizasyonu

Değişken	All (n = 167)	Benign (n = 82)	Malign (n = 85)	P-Değeri
Taraf	Sol	69 (%41.3)	36 (%52.2)	0.569
	Sağ	77 (%46.1)	41 (%53.2)	
	İsthmus	18 (%10.8)	11 (%61.1)	
	Bilinmiyor	3 (%1.8)	0 (%0)	



Şekil 3. Hastaların nodül tarafı dağılımı

Nodüllerin bulunduğu lokalizasyon incelendiğinde en fazla sağ lopta nodüllerin bulunduğu görüldü (77 hasta). Sol lopta 69 hasta, isthmusta 18 hasta bulunurken, 3 hastanın lokalizasyonunun bilinmediği görüldü. Sol lopta nodülü olan hastaların %52.2'si (36 hasta) benign, %47.8'i (33 hasta) malign sonuçlanırken, sağ lopta nodülü olan hastaların %46.8'i (36 hasta) benign, %53.2'si (41 hasta) malign sonuçlanmıştır. İsthmusta nodülü bulunan hastaların %38.9'u (7 hasta) benign sonuçlanırken, %61.1'i (11 hasta) malign sonuçlanmıştır. P değeri 0.569 hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (**Tablo 5**).

Tablo 6. Takip edilen hastaların USG bulguları

Değişkenler		All (n = 167)	Benign (n = 82)	Malign (n = 85)	P-Değeri
Marjin	Düzgün	116 (69.5%)	60 (51.7%)	56 (48.3%)	0.369
	E. T. Uzanım*	15 (9%)	5 (33.3%)	10 (66.7%)	
	Düzensiz	16 (9.6%)	7 (43.8%)	9 (56.2%)	
	Bilinmiyor	20 (12%)	10 (50%)	10 (50%)	
Ekojenite	İzoekoik	41 (24.6%)	22 (53.7%)	19 (46.3%)	0.815
	Hipoekoik	100 (59.9%)	47 (47%)	53 (53%)	
	Hiperekoik	8 (4.8%)	4 (50%)	4 (50%)	
	Bilinmiyor	18 (10.8%)	9 (50%)	9 (50%)	
Kalsifikasyon	Makro	5 (3%)	2 (40%)	3 (60%)	0.928
	Yok	112 (67.1%)	56 (50%)	56 (50%)	
	Periferik	2 (1.2%)	1 (50%)	1 (50%)	
	Mikro	35 (21%)	16 (45.7%)	19 (54.3%)	
	Bilinmiyor	13 (7.8%)	7 (53.8%)	6 (46.2%)	
Kanlanma	Periferik	51 (30.5%)	29 (56.9%)	22 (43.1%)	0.229
	Mix	40 (24%)	18 (45%)	22 (55%)	
	Santral	11 (6.6%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	
	Yok	12 (7.2%)	3 (25%)	9 (75%)	
	Bilinmiyor	53 (31.7%)	27 (50.9%)	26 (49.1%)	

* E. T. Uzanım = Ekstra Trioidal Uzanım

Cerrahi patoloji sonuçlarına göre sınıflanan hastaların çekilen USG bulguları incelendiğinde, nodüllerin marjinine bakıldığında malign ve benign hasta gruplarında düzgün sınırlı hasta sayısının daha fazla olduğu izlenmiştir (116 hasta - %69.5). Bu hastaların %51.7'si (60 hasta) benign sonuçlanırken, %48.3'ü (56 hasta) malign

sonuçlanmıştır. Tüm hastaların %12'si (20 hasta) eksik USG raporları nedeni ile ulaşılamamıştır. P değeri 0.369 olarak bulunmuştur (**Tablo 6**).

Nodüllerin USG raporlarında yer alan ekojenitelerine bakıldığında %59.9'luk oranla (100 hasta) en fazla hipoekoik özellikte oldukları gözlenmiştir. Bunların %47'si (47 hasta) benign, %53'ü (53 kişi) malign olarak sonuçlanmıştır. Tüm hastaların %10.8'i (18 hasta) ekojenik özelliklerine ulaşılamamıştır. P değeri 0.815 olarak bulunmuştur (**Tablo 6**).

Kalsifikasyon bulgusu incelendiğinde nodüllerin çoğunda kalsifikasyon görülmemiştir (%67.1 – 112 hasta). Tüm hastaların %21'inde (35 hasta) mikrokalsifikasyon görülmüştür. Malign ve benign hasta sayıları birbirlerine yakın izlenmiştir. P değeri 0.928 olarak bulunmuştur. 13 hastanın bilgilerine ulaşılamamıştır (**Tablo 6**).

Nodüllerin vasküleritesine bakıldığında tüm hastaların büyük oranda USG bilgileri eksikti (%31.7 – 53 hasta). Var olan sonuçlar içerisinde periferik kanlanma gösteren nodüllerin oranı daha yüksekti (%30.5 – 51 hasta). Periferik vaskülariteye sahip hastaların %56.9'u (29 hasta) benign sonuçlanırken, %43.1'i (22 hasta) malign sonuçlanmıştır. P değeri 0.229 olarak bulunmuştur (**Tablo 6**).

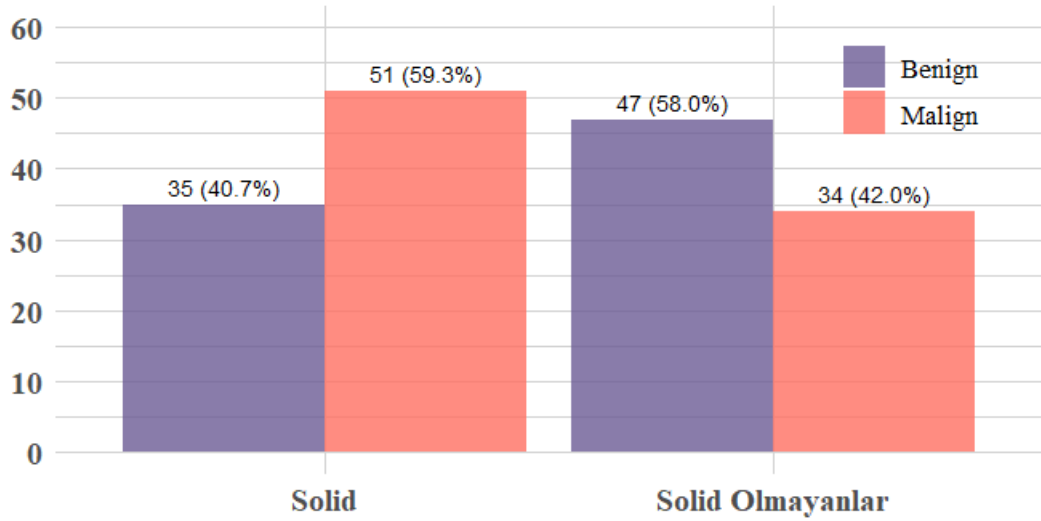
Tablo 7. Nodüllerin boyut ve şekil özellikleri

Değişken	All (n = 167)	Benign (n = 82)	Malign (n = 85)	P-Değeri
Nodül En (mm)	17 (12-23.5)	17 (12-21.2)	19 (12-25.5)	0.200
Nodül Boy (mm)	13 (9-18.5)	12.5 (9-17.2)	13 (9-19.5)	0.657
Şekil	Eşit	7 (4.2%)	3 (42.9%)	0.702
	Boyu eninden uzun	19 (11.4%)	11 (57.9%)	
	Eni boyundan uzun	133 (79.6%)	62 (46.6%)	
	Bilinmiyor	8 (4.8%)	6 (7.5%)	

İİAB alınan nodüller incelendiğinde nodüllerin en uzunluğu median 17 (12-23.5) mm olarak bulunurken nodülün boy uzunluğu median 13 (9-18.5) mm olarak bulunmuştur. Malign hastalarda boyutlar benign hastalara oranla daha büyük görünse de p değeri > 0.05 olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (**Tablo 7**). USG sonuçlarına göre eni boyundan daha büyük olan nodüllerin sayısı tüm hastalar içerisinde %79.6 (133 hasta) oranı ile daha fazla gözlenmiştir. Bu hastaların 62 tanesi benign sonuçlanırken, 71 tanesi malign sonuçlanmış ve p değeri 0.702 bulunmuştur (**Tablo 7**).

Tablo 8. Nodül yapısına göre sınıflama

Değişken	All (n = 167)	Benign (n = 82)	Malign (n = 85)	P-Değeri
Nodül Yapısı				0.037
Solid olmayanlar	81 (48.5%)	47 (58%)	34 (42%)	
Solid	86 (51.5%)	35 (40.7%)	51 (59.3%)	



Şekil 4. Nodül yapısına göre dağılım

Çalışmamızda bu noktaya kadar belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak nodüller yapılarına göre incelendiğinde solid olan ve olmayanların cerrahi patoloji

sonuçlarında istatiks l olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmiştir ($p = 0.037$). Solid özellikteki nodüllerin malignite oranı %59.3 olarak bulunmuş, solid olmayanlarda ise bu oran %42 olarak bulunmuştur. Solid olmayan nod llerdeki benign görülme oranı %58 iken solid olanlarda bu oran %40.7'ye düşmüştür (**Tablo 8**).



5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Foliküler neoplazm bir sitolojik tanı olup benign ya da malign durumun her ikisini de kapsar niteliktedir. Foliküler karsinom tanısı, nodülün tamamına patolojik inceleme yapılarak foliküllerde trabeküler veya solid patern olması, papiller tiroid karsinomun nükleer özelliklerini içermemesi, tiroid parankimi, kapsül veya damar invazyonu olması, nekroz olmaması gibi özelliklerin değerlendirilmesiyle koyulmaktadır (103).

Tiroitte nodül saptanan hastalarda öncelikli tanı aracı olarak ultrasonografi yapılarak tirads sınıflamasında kullanılan kistik/solid olması, ekojenitesi, nodül boyutları, marjin ve kalsifikasyon olup olmaması durumunun ince iğne aspirasyon biyopsisi foliküler neoplazi şüphesi gelen hastalarda maligniteyi öngörme potansiyelini araştırdık.

Foliküler neoplazm, sitolojik olarak benign ve malign durumları birlikte kapsayan bir tanıdır. Bu nedenle, foliküler karsinom tanısının konulabilmesi için nodülün tamamının patolojik olarak incelenmesi gerekmektedir. Tanı koyulurken, foliküler yapılar içinde trabeküler veya solid patern varlığı, papiller tiroid karsinomu karakterize eden nükleer özelliklerin olmaması, tiroid parankimi, kapsül veya damar invazyonu gibi özelliklerin varlığı ve nekroz bulunmaması gibi kriterler göz önünde bulundurulmaktadır (103).

Bu çalışmada, tiroide nodül saptanan ve sitolojik inceleme sonucunda “foliküler neoplazi şüphesi” ile değerlendirilen hastalarda malignite riskini öngörme potansiyeline sahip ultrasonografik özellikler araştırılmıştır. Bu amaçla, TIRADS sınıflamasında yer alan kistik/solid yapı, ekojenite, nodül boyutu, marjin durumu ve kalsifikasyon gibi parametreler analiz edilerek, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu “foliküler neoplazi şüphesi” ile raporlanan nodüllerin malignite riskine etkisi değerlendirilmiştir.

Bethesda kriterlerine göre Bethesda IV (foliküler neoplazi) kategorisinde olan hastaların yaklaşık %23-34’ünde cerrahi rezeksiyon sonrasında malignite saptanmaktadır. Bu kategoriye giren hastalarda tanısal amaçla lobektomi önerilmekle

birlikte, Türkiye'nin tiroid malignitesi açısından endemik bir bölge olması nedeniyle, kurumumuzda total tiroidektomi tercih edilmektedir (104).

Foliküler neoplazi tanısı alan hastalarda cerrahi sonrası final patoloji sonuçlarının değerlendirildiği Bongiovanni ve Yim gibi çalışmalarda malignite oranları sırasıyla %26,1 ve %48 olarak bildirilmiştir (105, 106). Çalışmamızda ise bu oran %50,9 olarak bulunmuştur. Türkiye'nin tiroid kanserinde endemik özellik göstermesi ve çalışmamızdaki malignite oranının literatürde belirtilen oranların üzerinde olması nedeniyle, Bethesda IV kategorisindeki hastalarda total tiroidektomi yapılmasının daha uygun bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Güney Kore'de Kwangsoon Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, foliküler neoplazi tanısıyla opere edilen hastaların final patoloji sonuçlarında nodüler hiperplazi %11,3, foliküler adenom %11,3 ve Hurtle hücreli adenom %13,7 oranlarında bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu oranlar lenfositik tiroidit %14,4, foliküler adenom %6,6, Hurtle hücreli adenom %6 ve foliküler nodüler hastalık %22,2 olarak belirlenmiştir. Ayrıca Kim ve arkadaşlarının çalışmasında %15,1 oranında rapor edilen NIFTP vakaları, bizim çalışmamızda malign kategorisine dahil edilerek %2,4 olarak tespit edilmiştir (107). 2016 yılından sonra NIFTP'nin invaziv olmaması ve tümör kapsülü içinde sınırlı kalması nedeniyle düşük risk grubunda ayrı bir kategori olarak değerlendirilmesine karşın, malign potansiyeli göz önünde bulundurularak çalışmamızda malign gruba dahil edilmiştir (108).

Çalışmamızdaki malignite oranının literatürde bildirilen Bethesda IV oranlarının üzerinde olması, Türkiye'nin tiroid kanserinde endemik bir bölge olmasının yanı sıra, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçlarının güvenilirliği açısından da dikkat çekicidir. Özellikle %50'ye yakın malignite oranı, Bethesda IV kategorisinde daha agresif bir cerrahi yaklaşım olan total tiroidektominin tercih edilmesini desteklemektedir.

Min ve arkadaşlarının core biyopsi ve İİAB sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada, core biyopsinin maligniteyi belirlemede daha yüksek doğruluğa sahip olduğu belirtilmiş olsa da, kurumumuzda tiroid nodülleri için core biyopsi yapılmadığından bu karşılaştırma çalışmamızda yapılamamıştır (109).

Hipoekojenite/solid kistik

Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada, foliküler adenom ve foliküler karsinom tanısı alan hastaların ultrasonografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, nodülün hipoekoik olması ve kistik değişiklik içermemesi foliküler karsinom lehine bir bulgu olarak saptanmış; sonografik halo varlığı ise adenom lehine anlamlı bulunmuştur (110). Literatürdeki diğer çalışmalar da hipoekojenitenin foliküler karsinom ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (111, 112).

Bethesda 3, 4 ve 5 kategorisindeki nodüllerin incelendiği bir başka çalışmada, solid yapının özellikle Bethesda 3 nodüllerde kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (113). Ayrıca, nodül kompozisyonu ve ekojenite bulguları açısından foliküler karsinom ve adenomlar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (114). Hürthle hücreli neoplazmaların ultrasonografik özelliklerini değerlendiren bir çalışmada ise, bu nodüllerin çoğunun hipoekoik olduğu, solid yapının ise Hürthle hücreli adenomlarda karsinomlardan daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (115).

Foliküler neoplazi hastalarında malignite riskini inceleyen bazı çalışmalarda, ultrasonografik olarak solid yapı, mikrokalsifikasyon varlığı ve hipoekoik nodüllerin maligniteyi öngören önemli bulgular olduğu saptanmıştır (116). Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak (117-119) çalışmamızda da solid yapının maligniteyi desteklediği bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada hipoekoik patern, foliküler karsinom ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada foliküler karsinom vakalarının 50'sinden 41'i hipoekoik bulunurken, foliküler adenom vakalarının 52'sinden 26'sı hipoekoik olarak görülmüştür. Aynı çalışmada kistik değişikliğin olmaması da foliküler karsinom ile ilişkilendirilmiştir (110). Ayrıca, nonpalpabl tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerinin incelendiği çalışmalar, malign lezyonların benign nodüllere göre daha sık olarak solid ve hipoekoik görünüme sahip olduğunu, düzensiz kenarlar, intranodüler vasküler desen ve mikrokalsifikasyonların da malignite ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (43).

Cappelli ve ark. yaptığı 2007 yılındaki bir çalışmada tiroid nodüllerinin yönetiminde ultrason bulgularının öngörü değeri araştırılmıştır. Bulgular solid ve hipoekoik görünümün maligniteyi desteklediğini göstermiştir (120). Solid yapı ve hipoekojenitenin malignite öngörüsündeki rolünü destekleyen bulgular başka çalışmalarda da rapor edilmiştir (121-126).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda da solid yapının maligniteyi öngörmeye faydalı bir parametre olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, nodüller solid ve solid olmayan (kistik, spongiform, mikst) olarak kategorize edilmiştir ve bu iki kategori arasında yapılan analizler, solid yapının anlamlılığını desteklemiştir. Bununla birlikte, hipoekojenitenin malign hastalardaki oranı daha yüksek olmasına rağmen, maligniteyi öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun, 18 hastanın ultrason raporunda nodül ekojenitesine dair bilgi eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Cinsiyet ve Yaş

Literatürdeki bazı çalışmalarda, kadın/erkek oranının malignite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bulgularımızla uyumlu olarak, yapılan araştırmalar cinsiyetin ve tümör boyutunun maligniteyi etkilemediğini göstermektedir (109, 127). Ayrıca, 50 yaş altı ve 50 yaş üstü hasta grupları arasında malignite oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (128). Öz ve ark. yaptığı ve foliküler neoplazilerin incelendiği bazı çalışmalarda, cinsiyetin malignite üzerinde etkili olmadığı, ancak 45 yaş üstü hastalarda malign lezyon taşıma olasılığının 45 yaş altı hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129).

Literatür incelendiğinde bazı araştırmalarda ise yaş ve cinsiyetin malignite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Örneğin, foliküler karsinomların ultrasonografik özelliklerini inceleyen bir çalışmada, foliküler karsinom vakalarında yaş ortalamasının foliküler adenom vakalarına göre daha yüksek olduğu ve erkek cinsiyetin foliküler karsinom ile anlamlı bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir (110). Benzer şekilde, Hürthle hücreli lezyonlarla foliküler hücreli lezyonları karşılaştıran bir çalışmada, kanser tanısı konan hastalar arasında erkek oranının kanser olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde

yüksek olduğu ve Hürthle hücreli karsinom tanısı alan hastaların diğer kanser türlerine göre daha ileri yaşta oldukları bildirilmiştir (130).

Çalışmamızın bulgularına göre, cinsiyet ve yaşın malignite üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Nodül boyutu

Tiroid nodüllerinde boyutun malignite riski üzerindeki etkisi literatürde tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Sencar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 4 cm ve üzerindeki nodüllerde malignite oranının daha düşük olduğu belirtilmiş, ancak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu "atipik hücre" ve "foliküler neoplazi şüphesi" gelen nodüller birlikte değerlendirilmiştir (131). Benzer şekilde, Kiernan ve arkadaşlarının Bethesda kategori 3, 4 ve 5 nodülleri incelediği çalışmada, nodül boyutunun özellikle Bethesda 4 kategorisinde maligniteyi etkileyen bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, artmış vaskülarite ve düzensiz sınırların bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiş; ancak nodül boyutunun Hürthle hücreli neoplazmlar hariç malignite ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (113).

2019 yılında yapılan ve tiroid nodül büyüklüğü ile malignite oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada, nodül boyutuna göre yapılan alt grup analizlerinde malignite oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır (132). Bununla birlikte, tiroid nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analiz çalışmasında 3-5,9 cm aralığındaki nodüllerde malignite riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (133). Chung ve arkadaşlarının, tiroid kanserinin histolojik tipine göre yaptıkları çalışmada, papiller tiroid kanseri ile nodül boyutu arasında ters bir ilişki gözlenirken; foliküler tiroid kanseri veya foliküler varyant papiller tiroid kanseri oranının nodül boyutu arttıkça yükseldiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, nodül boyutu ile malignite riski arasındaki ilişkinin tiroid kanserinin histolojik tipine göre değişebileceğini göstermektedir (134).

Mayo Klinik'te gerçekleştirilen bir çalışmada, foliküler neoplazmlarda daha büyük tümörlerin malignite riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (135). Benzer şekilde, bazı çalışmalarda tümör boyutunun (örneğin 4 cm veya 2,1 cm gibi eşik değerler

alınarak) malignite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (136-138). Raparia ve arkadaşları, foliküler neoplazi şüphesi olan ve 2 cm'den büyük nodüllerde foliküler veya Hürthle hücreli karsinom olasılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterirken (128); başka çalışmalarda bu ilişkinin anlamlı bulunmadığı rapor edilmiştir. Örneğin, Kim ve Ahn gibi araştırmacılar, nodül boyutunun foliküler karsinomlar ve adenomalar arasında fark yaratmadığını bildirmiştir (107, 114).

Hürthle hücreli neoplazmların ultrasonografik özelliklerinin malignite üzerine etkisini inceleyen bir diğer çalışmada, tümör boyutunun Hürthle hücreli neoplazilerde maligniteyi belirlemede bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle 3,35 cm'yi aşan tümörlerin malignite riskini artırabileceği öne sürülmüştür (115). Bu bilgiler ışığında, nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki belirsizliğini korumakta olup, bazı çalışmalar büyük nodüllerde malignite riskinin arttığını belirtirken, diğerleri boyutun bağımsız bir risk faktörü olmadığını savunmaktadır. Bizim çalışmamız ise İİAB sonucu Bethesda 4 olarak değerlendirilen nodüllerde boyutun maligniteyi etkilemediğini ortaya koymaktadır.

En/boy oranı

Tiroid foliküler neoplazi nedeniyle opere edilen hastalarda en-boy oranının malignite ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Boonrod ve arkadaşlarının araştırmasında, boyu eninden uzun olan nodüllerin malignite ile ilişkisi çok değişkenli analizlerde anlamlı bulunmazken, tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır; ancak bizim verilerimizde bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (139). Benzer şekilde, Wharry ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamıza paralel olarak, bu analizde anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (140). Çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması, "taller than wide" (boyu eninden uzun) paterninin malignite açısından anlamsız bulunmasının potansiyel bir nedeni olabilir.

Nodül lokalizasyonu

Tiroid foliküler neoplazi nedeniyle opere edilen hastalarda nodül lokalizasyonunun malignite ile ilişkisi literatürde farklı sonuçlarla ele alınmıştır. Çoğu çalışmada, nodülün alt loblarda bulunmasının malignite ile daha fazla ilişkili olduğu belirtilmiş,

ancak sağ, sol ve isthmus gibi spesifik lokalizasyonlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (141-143). Diğer bazı çalışmalarda ise üst loblardaki nodüllerin malignite oranlarının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (144). Ramunda ve arkadaşlarının çalışmasında da alt lobdaki nodüllerin malignite açısından yüksek risk taşıdığı, ancak sağ, sol ve isthmus lokalizasyonlarının malignite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Bizim alışmamızda da nodüllerin sağ, sol ve isthmus yerleşimleri incelenmiş olup literatürle uyumlu olarak bu lokalizasyonlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte, güncel çalışmalardan birinde tiroid nodülünün bulunduğu yerin tiroid kanserini tahmin etmede bağımsız bir risk faktörü olduğu, isthmus nodüllerinin malignite oranının daha yüksek olduğu ve agresif bir seyirle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (145, 146).

Nodül sınırları

Tiroid foliküler neoplazi nedeniyle opere edilen hastalarda nodül sınırlarının malignite ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar çeşitli sonuçlar sunmaktadır. 2022 yılında Ahn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nodül sınırlarının düzenli olması foliküler adenom lehine bulunurken, iyi tanımlanmamış sınırların foliküler karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (114). Literatürdeki bazı diğer çalışmalarda ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak, düzenli ve düzensiz sınırlı nodüller arasında malignite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (115). Çalışmamızda da düzenli veya düzensiz sınırların malignite riskini belirlemede anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür; ancak kurumumuzda yapılan ultrasonografi değerlendirmelerinde düzensiz sınır ifadesinin kullanılmadığı ve iyi tanımlanmamış sınırın belirtilmediği 20 hasta bulunduğu için bu veriyi sağlıklı bir şekilde analiz edemedik.

Kalsifikasyon

Foliküler neoplazilerde kalsifikasyonun malignite ile ilişkisi literatürde çeşitli sonuçlarla ele alınmaktadır. Bazı çalışmalarda, kalsifikasyon varlığının foliküler karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu olduğu ve bu sonucun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu belirtilmiştir. Foliküler adenom ve karsinomu karşılaştıran bazı araştırmalarda ise tek değerkenli analizlerde kalsifikasyon ile

malignite arasında anlamlı bir fark bulunmazken, çok değişkenli analizlerde kalsifikasyonun foliküler karsinom lehine anlamlı olduğu gösterilmiştir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda mikrokalsifikasyon varlığının malignite ile ilişkili olduğu ortaya konmuş ve diğer araştırmalarda da benzer şekilde mikrokalsifikasyon ile malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda kalsifikasyonun malignite ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, Hürthle hücreli neoplazmlar ve foliküler lezyonlar arasında kalsifikasyonun malignite açısından anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna varılan çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmamızda ultrason verilerinde diğer özellikler (ekojenite, marjin, vaskülarite ve şekil) gibi kalsifikasyon verilerinde de eksiklikler mevcuttu. Hastaların çoğunda (112 hasta) kalsifikasyon özelliği bulunmazken, sadece 42 hastada kalsifik nodül tespit edilmiştir. Kalsifik nodüllerin sayısının düşük olması, kalsifikasyon tipine göre istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşmamızı engellemiş olabilir.

Vaskülarite

Hürthle hücreli neoplazmların ultrasonografik özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda, adenom ve karsinomlar arasında vaskülarite açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (115). Benzer şekilde, foliküler adenom ve foliküler karsinomlar karşılaştırıldığında da vaskülaritenin her iki grupta benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir (110). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak vaskülaritenin maligniteyi öngörmede anlamlı bir gösterge olmadığı saptanmıştır. Ancak bazı araştırmalarda, intranodüler vaskülaritenin malignite için önemli bir belirteç olduğu ve ultrasonografi ile değerlendirilen nonpalpabl tiroid nodüllerinde maligniteyi öngörmede yüksek spesifite (%80,8) ve sensitiviteye (%74,2) sahip olduğu gösterilmiştir (43). Aynı doğrultuda, periferik vaskülaritenin foliküler adenom lehine, santral vaskülaritenin ise foliküler karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (147).

6.SONUÇ

- Bu çalışma, tiroid nodül boyutunun, lokalizasyonunun, sınır özelliklerinin, kalsifikasyon durumunun ve vaskülaritenin, özellikle foliküler neoplazi tanısı almış hastalarda malignite riski ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.
- Çalışmada retrospektif olarak incelenen hasta verileri, foliküler neoplazi tanısı almış tiroid nodüllerinin boyut, lokalizasyon, sınır düzeni, kalsifikasyon varlığı ve vaskülarite özellikleri açısından değerlendirilmiş ve malignite riski ile ilişkisi analiz edilmiştir.
- Bulgular, tiroid nodül boyutunun malignite riski üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu sonuç, boyutun maligniteyi etkileyen bağımsız bir faktör olmadığını belirten literatürle uyumludur.
- Nodül lokalizasyonunun, özellikle sağ-sol ve isthmus bölgeleri arasında malignite açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir. Alt loblardaki nodüllerin maligniteyle ilişkili olabileceğini belirten bazı çalışmalar bulunsada bu ilişki çalışmamızda desteklenmemiştir.
- Nodül sınır düzeninin malignite ile ilişkisi incelendiğinde, düzenli veya düzensiz sınırın malignite riskini öngörmeye anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Ancak ultrasonografi verilerindeki eksiklikler, sınır özelliklerinin daha kapsamlı analizini sınırlandırmıştır.
- Kalsifikasyon varlığının malignite açısından anlamlı bir belirleyici olmadığı saptanmıştır. Literatürde mikrokalsifikasyonun malignite ile ilişkili olabileceğini belirten bulgular mevcut olsa da çalışmamızda kalsifik nodül sayısının sınırlı olması bu ilişkinin istatistiksel anlamlılık kazanmasını engellemiş olabilir.
- Vaskülaritenin maligniteyi öngörmeye belirgin bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Literatürde vaskülaritenin malignite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar bulunsada çalışmamızda bu ilişki desteklenmemiştir.
- Genel olarak, çalışmamız bazı ultrasonografik bulguların (solid yapı) maligniteyi öngörmeye etkili olduğunu, ancak hipoekojenite, kalsifikasyon,

vaskülerite gibi faktörlerin bu konuda anlamlı sonuçlar üretmediğini ortaya koymuştur. Nodül boyutu, cinsiyet, yaş ve lokalizasyon gibi demografik özelliklerin maligniteyi öngörme konusunda sınırlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, tiroid nodüllerinin yönetiminde kullanılan ultrasonografik parametrelerin farklı hasta gruplarında ve nodül özelliklerinde farklılık gösterebileceğini göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Christoforides C, Dionigi G, Vasileiou I, Vamvakidis K. A historical account for thyroid surgery. *Journal of Endocrine Surgery*. 2018;18(1):1-9.
2. Rogers-Stevane J, Kauffman Jr GL. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008;41(6):1059-67.
3. Nabipour I, Burger A, Moharreri M-R, Azizi F. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. *Thyroid*. 2009;19(1):7-8.
4. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: from the ancient times to the dawn of the 21st century. *World journal of surgery*. 2010;34:1793-804.
5. Giddings A. The history of thyroidectomy. *Journal of the royal society of medicine*. 1998;91(33_suppl):3-6.
6. Welbourn RB. The history of endocrine surgery: Greenwood Publishing Group; 1990.
7. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *International journal of surgery*. 2006;4(3):187-91.
8. Kendall E, Osterberg A. The chemical identification of thyroxin. 1919.
9. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Ketwong K, Kim HY, Dionigi G, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surgical endoscopy*. 2018;32:456-65.
10. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33(2):104-14.
11. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010;43(2):221-7.
12. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018;7(4):160-88.
13. Gray H. Anatomy of the human body: Lea & Febiger; 1878.
14. 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.
15. Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. *e-Medicine Specialities. Clinical Procedures, Anatomy*. 2008.
16. Akkın S, Marur T. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık. 2010:370-1.
17. GW R. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 2003:300-42.

18. Kanani S, Patel J, Shah R, Nirvan A, Dave R. A study of venous drainage of thyroid gland in 50 cadavers. *National Journal of Integrated Research in Medicine*. 2014;5(1).
19. Youn Y-K, Lee KE, Choi JY. *Color Atlas of Thyroid Surgery*: Springer; 2014.
20. Mizrachi A, Swartzwelder CE, Shaha AR. Proposal for anatomical classification of the superior pole in thyroid surgery. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(1):15-7.
21. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2003;36(1):1-7.
22. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.
23. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin*. 1990;37(3):249-63.
24. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health physics*. 1985;49(6):1097-104.
25. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. *Werner and Ingbar's the thyroid A fundamental and clinical text*, ed. 2012;10:48-74.
26. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate (online) available at: <http://www.uptodate.com> (Accessed February 2017). 2016.
27. 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.
28. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(9):3035-43.
29. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014.
30. Chidakel A, Mentuccia D, Celi F. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid*. 2005;15(8):899-903.
31. Carvalho GAd, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57:193-204.
32. 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.
33. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011;99(1).
34. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods E-book*: Elsevier Health Sciences; 2021.
35. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with

primary hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(9):2722-8.

36. McNeil AR, Stanford PE. Reporting thyroid function tests in pregnancy. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2015;36(4):109.

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. Soh S-B, Aw T-C. Laboratory testing in thyroid conditions-pitfalls and clinical utility. *Annals of laboratory medicine*. 2019;39(1):3.

40. Marcocci C, Marino M. Thyroid directed antibodies. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9: Lippincott Williams &Wilkins; 2005. p. 360-72.

41. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(12):3615-27.

42. 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.

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. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *Nuclear medicine: the requisites e-book*: Elsevier Health Sciences; 2013.

45. McCartney CR, Stukenborg GJ. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(8):3037-44.

46. 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.

47. RossDouglas S, BurchHenry B, CooperDavid S, Carol G, Luiza M, RivkeesScott A, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016.

48. Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*: McGraw-Hill Education; 2018.

49. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2016;388(10047):906-18.
50. Friedman M, Shimaoka K, Lopez C, Shedd D. Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needle aspiration smears. *Acta Cytologica*. 1983;27(3):337-40.
51. Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. Thyroid cancers. I. Papillary, follicular, and Hürthle cell. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1996;29(4):593-609.
52. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Annals of Surgery*. 1976;184(5):541.
53. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(7):543-9.
54. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2007;36(3):753-78.
55. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51:701-12.
56. Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Annals of surgery*. 2009;249(6):1023-31.
57. Dionigi G, Kraimps J-L, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus S-Y, De Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's archives of surgery*. 2014;399:165-84.
58. Scheumann G, Seeliger H, Musholt TJ, Gimm O, Wegener G, Dralle H, et al. Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *The European Journal of Surgery= Acta Chirurgica*. 1996;162(9):677-84.
59. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *The oncologist*. 2011;16(5):585-93.
60. Maxon III HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1990;19(3):685-718.
61. Santana NO, Freitas RMC, Marcos VN, Chammas MC, Camargo RYA, Schmerling CK, et al. Diagnostic performance of thyroid ultrasound in Hürthle cell carcinomas. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2019;63:300-5.
62. Asa S. My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(3):225.
63. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2003;129(2):207-10.

64. Leenhardt L, Erdogan M, Hegedus L, Mandel S, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *European thyroid journal*. 2013;2(3):147-59.
65. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, Urist MJ, Leung DH, Spiro RH, et al. Hürthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9:197-203.
66. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(5):1186-94.
67. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, et al. Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(8):1669-76.
68. 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.
69. Bonnin F, Schlumberger M, Gardet P, Tenenbaum F, Lumbroso J, Leclere J, et al. Screening for adrenal medullary disease in patients with medullary thyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 1994;17:253-7.
70. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *The American journal of medicine*. 1997;103(1):60-9.
71. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;107(9):2134-42.
72. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati L, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1856-83.
73. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(11):644-60.
74. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal of oncology*. 2011;2011.
75. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39.
76. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.

77. Zanocco K, Kaltman DJ, Wu JX, Fingeret A, Heller KS, Lee JA, et al. Cost effectiveness of routine laryngoscopy in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer. *Annals of surgical oncology*. 2018;25:949-56.
78. Maher DI, Goare S, Forrest E, Grodski S, Serpell JW, Lee JC. Routine preoperative laryngoscopy for thyroid surgery is not necessary without risk factors. *Thyroid*. 2019;29(11):1646-52.
79. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World journal of surgery*. 2000;24:891-7.
80. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012;28(1):1-9.
81. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Australian and New Zealand journal of surgery*. 1999;69(11):794-7.
82. Lo CY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *ANZ journal of surgery*. 2002;72(12):902-7.
83. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ journal of surgery*. 2003;73(9):761-8.
84. Terris DJ, Gourin CG, Chin E. Minimally invasive thyroidectomy: basic and advanced techniques. *The Laryngoscope*. 2006;116(3):350-6.
85. Takami HE, Ikeda Y. Minimally invasive thyroidectomy. *Current opinion in oncology*. 2006;18(1):43-7.
86. Park CS, Chung WY, Chang HS. Minimally invasive open thyroidectomy. *Surgery Today*. 2001;31:665-9.
87. Terris DJ, Bonnett A, Gourin CG, Chin E. Minimally invasive thyroidectomy using the Sofferman technique. *The Laryngoscope*. 2005;115(6):1104-8.
88. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach1. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(3):336-40.
89. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, Ohmori T, Noga K, Furukawa T, et al. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2000;10(1):1-4.
90. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Takayama J, Niimi M, Kan S. Clinical benefits in endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(2):189-95.
91. Byeon HK, Holsinger FC, Tufano RP, Chung HJ, Kim WS, Koh YW, et al. Robotic total thyroidectomy with modified radical neck dissection via unilateral retroauricular approach. *Annals of surgical oncology*. 2014;21:3872-5.
92. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World journal of surgery*. 2016;40:491-7.

93. Herranz-González J, Gavilán J, Matínez-Vidal J, Gavilán C. Complications following thyroid surgery. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1991;117(5):516-8.
94. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *The Laryngoscope*. 2002;112(1):124-33.
95. Meltzer C, Klau M, Gurushanthaiah D, Tsai J, Meng D, Radler L, et al. Surgeon volume in thyroid surgery: surgical efficiency, outcomes, and utilization. *The Laryngoscope*. 2016;126(11):2630-9.
96. Promberger R, Ott J, Kober F, Koppitsch C, Seemann R, Freissmuth M, et al. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Journal of British Surgery*. 2012;99(3):373-9.
97. Debry C, Schmitt E, Senechal G, Silisté C, Quevauvilliers J, Renou G, editors. Analysis of complications of thyroid surgery: recurrent paralysis et hypoparathyroidism. On a series of 588 cases. *Annales D'oto-laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin de la Societe D'oto-laryngologie des Hopitaux de Paris*; 1995.
98. Balanzoni S, Altini R, Pasi L, Fussi F. Prevention of laryngeal nerve lesions in thyroid surgery. *Minerva chirurgica*. 1994;49(4):299-302.
99. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World journal of surgery*. 2004;28:271-6.
100. Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, Randolph GW, Kandil E. Association of surgeon volume with outcomes and cost savings following thyroidectomy: a national forecast. *JAMA otolaryngology–head & neck surgery*. 2016;142(1):32-9.
101. Lee YS, Nam K-H, Chung WY, Chang H-S, Park CS. Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience. *Journal of Korean medical science*. 2010;25(4):541-5.
102. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Journal of British Surgery*. 2009;96(3):240-6.
103. S. W. Follicular thyroid carcinoma: PathologyOutlines.com website; 2017 [updated 15 May 2024. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidfollicular.html>.
104. Ali SZ, VanderLaan PA. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes: Springer Nature; 2023.
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. Yim JH, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Gong G, Hong SJ, et al. Postoperative findings of the cytological diagnosis of follicular neoplasm or Hürthle cell neoplasm and the risk of malignancy. *Endocrinology and Metabolism*. 2010;25(4):316-20.
107. Kim K, Jung CK, Lim D-J, Bae JS, Kim JS. Clinical and pathologic features for predicting malignancy in thyroid follicular neoplasms. *Gland Surgery*. 2021;10(1):50.
108. Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simões M. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): impact on the reclassification of thyroid nodules. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(4):R247-R58.
109. Min HS, Kim JH, Ryoo I, Jung SL, Jung CK. The role of core needle biopsy in the preoperative diagnosis of follicular neoplasm of the thyroid. *Apmis*. 2014;122(10):993-1000.
110. Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW, Henrichsen TL, Hay ID, Mandrekar JN. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *American journal of Roentgenology*. 2010;194(1):44-54.
111. Blankenship DR, Chin E, Terris DJ. Contemporary management of thyroid cancer. *American journal of otolaryngology*. 2005;26(4):249-60.
112. Carling T, Udelsman R. Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. *Thyroid*. 2005;15(6):583-7.
113. Kiernan CM, Solórzano CC. Bethesda category III, IV, and V thyroid nodules: can nodule size help predict malignancy? *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;225(1):77-82.
114. Ahn HS, Kim HS, Hong MJ. Ultrasonographic and cytologic assessments of follicular neoplasms of the thyroid: Predictive features differentiating follicular carcinoma from follicular adenoma. *Plos one*. 2022;17(7):e0271437.
115. Kim MJ, Shin JH, Hahn SY, Oh YL, Kim SW, Kim TH, et al. Ultrasonographic characteristics of Hürthle cell neoplasms: Prediction of malignancy. *Ultrasonography*. 2022;41(4):689.
116. Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm: predictive value of clinical and ultrasonographic features. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2008;134(12):1312-5.
117. Sahin M, Gursoy A, Tutuncu N, Guvener D. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2006;65(4):514-8.
118. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Archives of surgery*. 2001;136(3):334-7.
119. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *European journal of endocrinology*. 2006;155(1):27-31.

120. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Journal of the Association of Physicians*. 2007;100(1):29-35.
121. Kang HW, No JH, Chung JH, Min Y-K, Lee M-S, Lee M-K, et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid*. 2004;14(1):29-33.
122. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey Jr RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(10):1083-90.
123. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30(2):339-60.
124. Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(1):267-71.
125. Ram N, Hafeez S, Qamar S, Hussain SZ, Asghar A, Anwar Z, et al. Diagnostic validity of ultrasonography in thyroid nodules. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(8):875-8.
126. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):913-28.
127. Lee SH, Park GS, Jung SL, Kim M-H, Bae JS, Lim DJ, et al. Core-needle biopsy for the preoperative diagnosis of follicular neoplasm in thyroid nodule screening: a validation study. *Pathology-Research and Practice*. 2016;212(1):44-50.
128. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(5):787-90.
129. Oz B, DOĞAN S, Emek E, Akyuz M, Akcan A, Sozuer E, et al. Predictive factors of malignancy in cytology of indeterminate follicular and hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *INTERNATIONAL SURGERY*. 2018;103.
130. Pu RT, Yang J, Wasserman PG, Bhuiya T, Griffith KA, Michael CW. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagnostic cytopathology*. 2006;34(5):330-4.
131. Sencar ME, Calapkulu M, Bostan H, Sakiz D, Hepsen S, Kizilgul M, et al., editors. Effect of thyroid nodule size on cytology reliability and incidence of malignancy: A large cohort of 1205 patients from a single center. *Annales d'Endocrinologie*; 2023: Elsevier.
132. Jinih M, Faisal F, Abdalla K, Majeed M, Achakzai A, Heffron C, et al. Association between thyroid nodule size and malignancy rate. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2020;102(1):43-8.

133. Hammad AY, Noureldine SI, Hu T, Ibrahim Y, Masoodi HM, Kandil E. A meta-analysis examining the independent association between thyroid nodule size and malignancy. *Gland surgery*. 2016;5(3):312.
134. Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Sung T-Y, Song DE, Kim TY, et al. The relationship of thyroid nodule size on malignancy risk according to histological type of thyroid cancer. *Acta Radiologica*. 2020;61(5):620-8.
135. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al., editors. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is “suspicious for follicular neoplasm”. *Mayo Clinic Proceedings*; 1997: Elsevier.
136. TUTTLE RM, LEMAR H, BURCH HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid*. 1998;8(5):377-83.
137. Yang GC, Goldberg JD, Philip XY. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocrine Practice*. 2003;9(6):510-6.
138. Mihai R, Parker AJ, Roskell D, Sadler GP. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(1):33-7.
139. Boonrod A, Akkus Z, Castro MR, Zeinodini A, Philbrick K, Stan M, et al. Thyroid nodule size as a predictor of malignancy in follicular and Hurthle neoplasms. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2021;22(8):2597.
140. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, LeBeau SO, Tublin ME, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World journal of surgery*. 2014;38:614-21.
141. Ahmed S, Johnson PT, Horton KM, Lai H, Zaheer A, Tsai S, et al. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16-and 64-MDCT of the chest. *World Journal of Radiology*. 2012;4(7):311.
142. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(5):1349-56.
143. Sindoni A, Fama F, Rosano A, Scisca C, Dionigi G, Koch CA, et al. Thyroid nodules coexisting with either cystic or solid breast nodules: a new clue for this association between nodules coming from ultrasonography. *Gland Surg*. 2017;6(6):630-7.
144. Zhang F, Oluwo O, Castillo FB, Gangula P, Castillo M, Farag F, et al. Thyroid nodule location on ultrasonography as a predictor of malignancy. *Endocrine Practice*. 2019;25(2):131-7.
145. Jasim S, Baranski TJ, Teefey SA, Middleton WD. Investigating the effect of thyroid nodule location on the risk of thyroid cancer. *Thyroid*. 2020;30(3):401-7.

146. Pontieri G, Urselli F, Peschi L, Luccardi A, Ruggiero AR, Vergara E, et al. Is the isthmus location an additional risk factor for indeterminate thyroid nodules? Case report and review of the literature. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:750.
147. De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo ÂF, Wolosker ÂMB, Souza LRMF, Chiferi Jr V. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *Journal of ultrasound in medicine*. 2005;24(7):897-904.

