

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



**NODÜLER GUATR NEDENİYLE LOBEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİ
GEREKLİLİĞİNİ TAHMİN ETMEK MÜMKÜN MÜ?**

Dr. Sinan Cem GÜL

DANIŞMAN

Doç. Dr. BÜLENT KOCA

UZMANLIK TEZİ

TOKAT 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Sinan Cem GÜL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimi ile her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen benimle paylaşan tüm öğretim üyelerine, bilgilerinden ve tecrübelerinden asistanlığım boyunca yararlandığım tezimi hazırlamamda büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Bülent KOCA'ya, asistanlık hayatımdaki iyi kötü tüm süreçleri omuz omuza birlikte yaşadığım, beraber çalıştığım ve çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, rotasyonda bulunduğum tüm bölümlerdeki değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan beni bu günlere getiren anneme ve babama, eşime ve çocuklarıma, varlıklarını her zaman hissettiğim arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sinan Cem GÜL

İÇİNDEKİLER

BEYAN	1
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
SEMBOL, KISALTMA LİSTESİ	6
ÖZET	7
SUMMARY	8
1 GİRİŞ VE AMAÇ	9
2 GENEL BİLGİLER	10
2.1 TİROİD CERRAHİSİ TARİHÇESİ	10
2.2 TİROİD ANATOMİSİ	11
2.3 TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM	12
2.4 BELİRSİZ VE YÜKSEK RİSKLİ NODÜLLERDE TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİNİN YERİ 14	
2.5 TİROİD PATOLOJİLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ	15
2.5.1 Tiroidektomi Tekniği	15
2.5.2 Tiroidektomi Endikasyonları	16
2.5.3 Cerrahi Tedavi Komplikasyonları	18
2.6 ÇAĞDAŞ PROSEDÜRLER	19
2.6.1 Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistem	19
2.6.2 İİAB ve Bethesda Sınıflaması	23
3 GEREÇ VE YÖNTEM	26
4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	27
5 BULGULAR	28
5.1 GENEL VERİLER VE DEĞERLENDİRİLMESİ	28
5.2 TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİ YAPILMA DURUMUNA ETKİ EDEN BAĞIMSIZ PREDİKTİF RİSK FAKTÖRLERİ	37
6 TARTIŞMA	40
7 SONUÇ	44
8 KISITLAMALAR	44
9 KAYNAKLAR	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Avrupa Tiroid Derneği TIRADS Sınıflaması; Nodül Durumu, İİAB Endikasyonları, Malignite Oranı.....	14
Tablo 2.2 ACR-TIRADS Puanlama Sistemi.....	20
Tablo 2.3 EU-TIRADS Sistemi, İİAB Endikasyonları.....	21
Tablo 2.4 Risk Kategorisine Göre Nodüllerin Yönetimi Açısından ACR/EU-TIRADS Farklılıkları	22
Tablo 2.5 Nodüllerin Sınıflandırılması Açısından ACR/EU-TIRADS Farklılıkları	23
Tablo 2.6 Tiroid Sitopatolojisini Raporlamak İçin 2017 Bethesda Sistemi ...	25
Tablo 5.1 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 5.2 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların USG Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 5.3 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların Nodül Yerleşim Yerine Göre Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 5.4 Tamamlayıcı Tiroidektomi Durumuna Göre Nicel Değerlerin Dağılımı (n=232)	34
Tablo 5.5 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların Pre-Op İİAB sonucuna Göre Değerlendirilmesi	35
Tablo 5.6 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların T4 sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 5.7 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Grubun 1. Operasyon Sonrası Patolojilerinin İncelenmesi	37
Tablo 5.8 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılma Durumuna Etki Eden Bağımsız Prediktif Faktörler.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 5.1 Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	28
Şekil 5.2 Hastaların 1. Operasyon Sonrası Patoloji Sonuçları.....	29
Şekil 5.3 Diferansiye Tiroid Kanseri Tanısı Konulan Hastalarda Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılma Durumu	29
Şekil 5.4 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların İkinci Operasyon Sonrası Patolojileri.....	30
Şekil 5.5 Lobektomi-İstmektomi Hastaların Nodül Yerleşim Yerleri.....	33
Şekil 5.6 Lobektomi-İstmektomi Yapılan Hastaların Pre-Op Biyopsi Sonuçları	35
Şekil 7 ROC Curve analizi: AUC=0.81, sensitivite=0.79, spesifite=0.77	40

SEMBOL, KISALTMA LİSTESİ

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği

AME: Endokrinologlar Derneği

ATA: Amerikan Tiroid Derneği

ACR: Radyoloji Koleji

ETA: Avrupa Tiroid Birliği

FL: Foliküler lezyon

MNG: Multinodüler guatr

NG: Nodüler guatr

RAI: Radyoaktif iyot

TOGÜ: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TA: Toksik adenom

TSH: Tiroid stimulan hormon

TMNG: Toksik multinoduler guatr

TI-RADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

ÖBA: Önemi belirsiz atipi

ÖBFL: Önemi belirsiz foliküler lezyon

USG: Ultrasonografi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

RLS: Rekürren laringeal sinir

ÖZET

Amaç: Lobektomi-istmektomi yapılan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimine etki eden pre-operatif bağımsız prediktif faktörleri belirlemek ve saptadığımız bu faktörleri kullanarak tamamlayıcı tiroidektomi riskini hesaplayan bir nomogram oluşturmak ve klinik pratiğimizde kullanmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi (TOGÜ) Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2010 ile Haziran 2023 tarihleri arasında benign veya diferansiye tiroid kanseri nedeniyle lobektomi-istmektomi uygulanmış olan 18 yaş üstü, 232 hasta çalışmaya dahil edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan risk faktörleri ile yapılan lojistik regresyon analizinde saptanan tamamlayıcı tiroidektomiye etki eden bağımsız prediktif faktörler ile $E(Y)=pr(Y=1)=1/[1+exp(\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_j)]$ formülü kullanılarak nomogram oluşturuldu. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumlarına göre ROC (Receiver-operating characteristic) analizi yapılarak eğri altı alanı (AUC) değeri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi < 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: 232 hasta ile yapılan çalışmada hipoekoik ekojenite varlığı (p=0.01), heterojen ekojenite varlığı (p=0.01), kistik yapı varlığı (p=0.01), düzensiz kenar yapısı (p=0.01), intranodüler kanlanma varlığı (p=0.01), foliküler neoplazm veya şüphesi (p=0.01), non-diagnostik veya benign histopatoloji (p=0.01) bağımsız prediktif faktörler olarak belirlendi. Bu faktörleri kullanarak yaptığımız nomogramın tamamlayıcı tiroidektomi ihtiyacını saptamakta 0.386 cut off ile etkin olduğu görüldü (AUC: 0.81, spesifite: 0.79 ve sensitivite: 0.77).

Sonuç: Oluşturduğumuz nomogram tamamlayıcı tiroidektomi yapılma olasılığını tahmin etmede etkindir. Bu nomogramın lobektomi kararı verilirken pre-op kullanılması gerektiğini ve geniş hasta serilerinde bu çalışmanın tekrarlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Tamamlayıcı tiroidektomi, tiroid nomogramı, lobektomi-istmektomi, tiroid kanseri.

SUMMARY

Objective: To determine pre-operative independent predictive factors influencing the need for completion thyroidectomy in patients undergone lobectomy-isthmectomy and to create a nomogram which calculates the risk of completion thyroidectomy using these factors and to adopt it in our clinical practice.

Materials and Methods: 232 patients over the age of 18 underwent lobectomy-isthmectomy due to benign or differentiated thyroid cancer at General Surgery Clinic, Tokat Gaziosmanpaşa University (TOGU) between January 2010 and June 2023. A nomogram was created using the formula $E(Y)=pr(Y=1)=1/[1+exp(\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_j)]$ with the risk factors that were significant in univariate analysis and the independent predictive factors affecting completion thyroidectomy detected in the logistic regression analysis. Area under the curve (AUC) value was calculated by performing ROC (Receiver-operating characteristic) analysis depending on whether completion thyroidectomy was performed or not. A value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: In this study, presence of hypoechoic echogenicity ($p=0.01$), presence of heterogeneous echogenicity ($p=0.01$), presence of cystic structure ($p=0.01$), irregular border structure ($p=0.01$), presence of intranodular blood flow ($p=0.01$), follicular neoplasm or its suspicion ($p=0.01$), non-diagnostic or benign histopathology ($p=0.01$) were determined as independent predictive factors. The nomogram which made by using these factors was found to be effective in detecting the need for completion thyroidectomy with a cut-off of 0.386 (AUC: 0.81, specificity: 0.79 and sensitivity: 0.77).

Conclusion: The nomogram is effective in predicting the potentiality of completion thyroidectomy. It can be suggested that the nomogram should be used pre-operatively when deciding on lobectomy. It is recommended to be experienced in large patient groups.

Key words: Completion thyroidectomy, thyroid nomogram, lobectomy-isthmectomy, thyroid cancer.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroidin nodüler hastalığı yaygın bir tıbbi durumdur. Ultrasonografi (USG) ile inceleme genel popülasyonun %70'inde tiroid nodülleri saptanabilir (1). Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-15'i tiroid kanseri tanısı ve dışlanması ile ilişkilidir (2, 3). Tiroid nodüllerinin kanser riskini değerlendirmek için en doğru ve uygun maliyetli yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB) (4). İİAB sonucu, hastanın hikayesi, şikayeti (ses kısıklığı, nefes darlığı), özgeçmişi (aile hikayesi, boyun radyasyon öyküsü), ultrason bulguları cerrahi karar ve planlamasında önemlidir (5).

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve iki farklı epitel hücre tipinden köken alır (6). Papiller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu, hürthle hücreli karsinom ve anaplastik tiroid karsinomu foliküler hücrelerden kaynaklanır. Medüller tiroid karsinomu ise kalsitonin üreten parafoliküler hücrelerden köken alır. Ayrıca diferansiye tiroid kanserleri, indiferansiye tiroid kanserleri, tiroid lenfoması ve metastatik lezyonlar olarak da dört ana başlıkta sınıflandırılabilir. (7).

Tiroidektomi hem malign hem de benign patolojilerde yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalarda tiroid kanseri tanısı almış düşük risk profiline sahip aktif takip, lobektomi ve bilateral total tiroidektomi yapılmış hastaların prognozlarında benzer alt gruplar saptanmıştır (8). Gerek maliyet gerek morbitide konusunda endikasyon yelpazesinde değişikliklere gidilmesi ve seçicilik ön plana çıkmıştır. Uygun hastalarda lobektomi yapılarak total tiroidektominin neden olduğu rekürrens sinir hasarı, hipoparatiroidi başta olmak üzere komplikasyonları azaltmak, maliyetleri düşürmek ve hastanın ömür boyu hormon replasman tedavisi almasını engellemek mümkün olabilmektedir.

Artan teknolojik olanaklar düşük riskli tiroid kanserlerinin teşhis ve tedavisinde değişikliklere neden olmuştur. Bilateral tiroidektomi komplikasyonlarından ve aşırı tedavilerden kaçınabilmek için lobektomi güvenilir bir seçenektir. Lobektomi sonrası tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimi en büyük sorundur. Hastaya ikinci kez ameliyat yapılması maddi açıdan ve komplikasyonlar açısından mümkün olduğunca kaçınılması gereken bir durumdur. Bu sebeplerden dolayı cerrahiyi tek seansta ve yeterli genişlikte yapmak için elimizdeki verilerden

daha objektif veriler gerekmektedir. Klinik pratikte nomogramlar, hastalıkla ilgili parametreleri kullanarak, patolojik sonucun veya hastalık seyrinin öngörülmesi için bir algoritma olarak kullanılır (9). Bu çalışmayı planlamadaki amacımız lobektomi-istmektomi yapılan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimine etki eden bağımsız prediktif faktörleri belirlemek ve saptadığımız bu faktörleri kullanarak tamamlayıcı tiroidektomi riskini hesaplayan bir nomogram oluşturmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Cerrahisi Tarihçesi

MÖ 2700 civarında guatrın fark edildiği ve MÖ 1600'lerde Çinli hekimlerin guatr tedavisinde yanmış süngerler ve deniz yosunları kullandıkları bilinmektedir (10). Tiroid bezinin en eski anatomik resmi Leonardo da Vinci tarafından 1511'de Floransa'daki anatomik çalışmaları sırasında yapılmıştır (11). 1170 yılında önde gelen cerrah Roger Frugardi tarafından setonlar, sıcak ütüler, bağlar ve kostik tozlar kullanarak tiroid cerrahisinde ilk adımlar atılmıştır (10). 1791'de Pierre Joseph Desault, ilk parsiyel tiroidektomiye gerçekleştirerek tiroid cerrahisinde bir dönüm noktası elde etmeyi başarmıştır. 1846'da Robert Liston, beş tiroidektomi yaptıktan sonra tiroid cerrahisini 'hiçbir şekilde düşünülmeyecek bir işlem' olarak nitelendirmiştir (12).

Tiroid cerrahisi 19. yüzyılın ortalarında sıkıntılı süreçten çıkmayı başarmıştır. Bu duruma genel anestezi, antisepsi ve hemostazdaki gelişmeler katkı sağladı. 1874'te Spencer Wells ve Jules Pear, ilk etkili hemostatik forsepsleri geliştirerek tiroid ameliyatında bir dönüm noktası oluşturmuşlardır (13). 1877 ile 1881 arasında yeni antisepsi ve hemostaz yöntemlerinin kullanılmasıyla Billroth, 48 tiroidektomi gerçekleştirmiş ve ölüm oranını %8,3'e düşürmeyi başarmıştır (12). Billroth'un öğrencisi Theodor Kocher, hocasının deneyimlerinde katkısıyla tiroid cerrahisini ileri noktalara taşımayı başarmıştır. 1872'de Kocher, Bern'deki cerrahi başkanlığında ilk 10 yılında 101 tiroidektomi ameliyatı gerçekleştirmiş ve % 2.4'lük bir ölüm oranı yakaladığını bildirmiştir. 1895'e gelindiğinde, ölüm oranı yaklaşık% 1'e kadar düştüğünü bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (14). 1909'da Kocher, tiroid cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalardan dolayı Nobel Ödülü'ne layık görülmüş ve 76 yaşında,

1917'de, ölümünden haftalar önce İsviçre Cerrahi Kongresi'nde tüm çalışmaları ile birlikte ölüm oranı %0.5 olan kendisi tarafından gerçekleştirilen yaklaşık 500 tiroid ameliyatının sonuçlarını sunmuştur (15).

Total tiroidektomi vakaları sonrası yeni problemler ve sorunlar ortaya çıkmıştır. İlk olarak Kocher tarafından hastaların halsiz, uyuşuk, üşümüş, şişman ve bazen de zihinsel olarak rahatsız olduğunu gözlemlendi. William Ord, 1877'de bu hastalığa "miksödem" adını vermiştir (16). Miksödemin ilk etkili tedavisi 1891 yılında George Murray tarafından koyun tiroidinden bir ekstraktın subkutan enjeksiyon uygulaması ile yapılmış, daha sonra Edward Fox oral tedavinin eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (17).

2.2 Tiroid Anatomisi

Yetişkin tiroid bezi kahverengi ve sert kıvamlıdır ve strap kaslarının arkasına yerleşmiştir. İyot alımı ve vücut ağırlığı ile değişmekle birlikte normalde 20 gramdır. Tiroid lobları tiroid kartilajına komşu yerleşir ve krikoid kartilajın hemen altında bulunan istmus ile orta hatta tutunur. Pramidal lob hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur, istmus ise %10 hastada bulunmaz. Tiroid bezi derin servikal fasyanın anterior ve posterior olarak bölünmesiyle oluşan gevşek bir bağ dokusuyla sarılıdır. Tiroid bezinin gerçek kapsülü iç tabakada fibröz bant şeklinde bulunur ve beze septalar halinde girerek psödolobüller oluşturur. Tiroid yalancı kapsülü diğer ismiyle cerrahi kapsülü ise yoğunlaşarak krikoid kartilaj ve üst trekeal halkalara yakın posterior suspensor ligamanı veya Berry ligamanını oluşturur.

Tiroid bezinin kanlanması, sırasıyla eksternal karotis arterlerden çıkan superior tiroid arterlerinden ve tiroservikal trunkustan çıkan inferior tiroid arterlerinden sağlanır. Tiroid ima arteri, bireylerin yaklaşık yüzde 4'ünde bulunur ve doğrudan aortadan veya innominat arterden çıkarak isthmus girer veya kayıp bir inferior tiroid arterin yerini alır. Inferior tiroid arter tiroid orta kısımdan girmeden RLS sinirini çaprazlar. Bu arterin dalları bağlanmadan önce RLS siniri ortaya konmalıdır. Venöz drenaj, internal juguler vene drene olan superior, orta tiroid venleri ve innominate vene drene olan inferior tiroid venlerinden oluşur.

Yaralanma riskini azaltmak için tiroid cerrahisinde süperior ve rekürren laringeal sinirlerin rutin olarak tanımlanması ve korunması çok önemlidir. Sağ ve sol süperior laringeal sinirler, kafatasının tabanından çıkan sağ ve sol vagus sinirlerinden köken alır. Süperior laringeal sinirin eksternal dalı tiroidin üst kutbunun kapsülüne girmeden yaklaşık 1 cm öncesine kadar süperior tiroid arter ile seyreder. Eksternal dal daha sonra lateral alt faringeal konstriktör kasına ve krikotiroid kasına giren motor dallara ayrılır.

RLS, larinkse hem duyuşal hem de motor fonksiyon sağlar. Bu sinir, subglottik bölgeye duyuşal iletiyi sağlar ve krikotiroid kası dışındaki tüm larinks kaslarını innerve eder. RLS, hem vokal kord abdüksiyonu hem de adduksiyon için motor fonksiyon sağlar. Sağ RLS, subklavyen arter seviyesindeki sağ vagus sinirinden kaynaklanır. Subklavyen arterin arkasından seyreder, üstte lateral trakeaya ve trakeoözofageal oluğa doğru ilerlerken enine bir seyir izler. Sol RLS, arkus aort seviyesindeki sol vagus sinirinden kaynaklanır. Sağ laringeal sinire benzer bir şekilde larinkse girmeden önce, ligamentum arteriyozumda aortun arka tarafında seyreder ve trakeoözofageal oluğa doğru doğrudan bir üst rota izler. Hastaların yaklaşık yüzde 1'inde bir RLS olmayabilir ve sinir doğrudan vagus sinirinden trakeaya gidebilir. Berry ligamentinden geçer ve gırtlığa krikotiroid kasının altındaki ilk trakeal halkadan girer. Tiroid bezinin uzantısı olan Zuckerkandl tüberkülü, her bir tiroid lobunun arka yüzünde bulunur. Rekürren laringeal sinir (RLS) genellikle tüberkülün arka tarafını geçerek cerrahın siniri bulmasına ve tanımlamasına yardımcı olabilir.

2.3 Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid bezinin neoplastik, inflamatuvar ve endokrin patolojilerine sık rastlanmakta olup dünya nüfusunun %11'inde görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre dünya nüfusunun %7'si tiroid hastalığından etkilenmektedir. Selim tiroid hastalıklarının büyük bölümünü oluşturan basit multinodüler guatrlarda (MNG) ameliyat endikasyonu oldukça düşüktür. Bu hastalarda ameliyat endikasyonunu oluşturan durumlar malignite kuşkusunu, bası belirtileri, hipertiroidizm, retrosternal guatr ve kozmetik nedenlerdir (18). Benign tiroid hastalıklarında tiroidektomi yapılacaksa subtotal girişimlerden kaçınılmalıdır. Çünkü ikinci girişimler hem morbititeyi hem maliyeti artırmaktadır. Reoperasyonlarda kalıcı RLS hasarı ve

kalıcı hipoparatiroidi oranları ilk operasyona göre 2-10 kat artmaktadır (19). Yara enfeksiyonları ve kanama oranları da nüks guatrlarda artmaktadır.

Benign tiroid patolojileri nodüler guatr (NG), MNG, hipertiroidi, tiroiditler, tiroglossal duktus kisti sayılabilir. Soliter nodüller için Amerikan Tiroid Derneği'nin (ATA) yayınladığı klavuzda İİAB ile değerlendirilen 1.5 cm'nin altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriteri yoksa izlem yapılabilir (20). Diffüz v e ötiroid guatrlarda süpresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte, NG'da bu tedavi yararı sınırlıdır. Süpresyon uygulanan hastalar yıllık USG ile takip edilmelidir. Takiplerde büyüme saptanan nodüller de tek tedavi cerrahidir (21). MNG'de kötü kozmetik görünüm, hava yolu basısı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir (22). Baş ve boyuna radyasyon ve ailede tiroid kanser hikayesi olan MNG'li hastalarda kanser riski yaklaşık %40'ları bulmaktadır ve bu hastaların yarısına yakınında kanser dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir (23). Bu hastalarda cerrahi tedavi endikedir. Diğer cerrahi gerektiren patolojiler hipertiroididir. En sık nedenler graves, toksik adenom (TA), toksik multinodüler (TMNG) guatrdır (21). Tiroiditlerde seçilmiş hastalarda cerrahi uygulanabilir.

Tiroid nodülü, tiroid bezinin içinde kendisini çevreleyen tiroid parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen bir lezyondur. Nodüllerin palpabl olması malignite riskini artırmaz. Klinikte daha çok >1 cm'den nodüller riskli olduğu için değerlendirmeye ve takibe alınır ancak şüpheli USG bulgusu, beraberinde patolojik lenfadenopati bulgusu, aile tiroid kanser öyküsü ve boyun radyasyon öyküsü olan hastalarda nodül 1 cm'den küçük bile olsa değerlendirmeye alınmalıdır. Başka nedenlerle 18FDG-PET araştırması yapılan hastaların ortalama %1-2'sinde tesadüfi tiroid nodüllerine rastlanmaktadır. 18-FDG pozitif nodüllerin malignite riski yaklaşık %21 ile SUV-max değerinin >8.5'un üzerinde olduğu hastalarda %70'lere kadar ulaşmaktadır (23). Bu kanserlerin daha agresif davranmaları nedeniyle bu tür lezyonlar hızla değerlendirmeye alınmalıdır. Diffüz FDG tutulumunun varlığında büyük olasılıkla altta otoimmün bir tiroidit yatmaktadır (24).

Yüksek rezolusyonlu USG ile tiroid nodüllerinin yetişkinlerde görülme oranları %68'lere kadar literatürde bildirilmekle birlikte; bu nodüllerinde %4-15'i

malign olarak bildirilmiştir (25). JAMA Network'ta 2020'de yayımlanan içerisinde Türkiye'ninde verilerinin bulunduğu makalede 1990 yılından 2017 yılına kadar yapılan çalışmalarda tiroid kanser insidansının %168 arttığı ve ölüm oranının %87 arttığı bildirilmiştir (26).

Tiroid hastalıklarında inspeksiyon ve palpasyon muayenesine mutlaka USG tetkikinin eklenmesi gerekmektedir. USG'nin radyolojik klavuzlara uyularak kullanılması gereksiz biyopsiyi önleyerek sitolojik sonuçlara bağlı gelişen gereksiz cerrahiye önlemede önemi büyüktür. 2009 yılında Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TI-RADS) skorlama sistemi ortaya çıkmıştır. Daha sonraki yıllarda çok sayıda TI-RADS sınıflama sistemi revize edilmiştir. Avrupa Tiroid Derneği tarafından 2017 yılında yayınlanan EU-TIRADS sınıflamasını güncel pratiğimizde kullanmaktayız (Tablo 2.1) (27).

Tablo 2.1 Avrupa Tiroid Derneği TIRADS Sınıflaması; Nodül Durumu, İİAB Endikasyonları, Malignite Oranı

	Nodül Durumu	İİAB	Malignite Riski
EU-TIRADS 1	Yok		Yok
EU-TIRADS 2	İyi huylu	İİAB gerekmez	Yok
EU-TIRADS 3	Düşük risk	>20 mm İİAB	%2-4
EU-TIRADS 4	Orta risk	>15 mm İİAB	%6-17
EU-TIRADS 5	Yüksek risk	>10 mm İİAB	%26-87

2.4 Belirsiz ve Yüksek Riskli Nodüllerde Tamamlayıcı Tiroidektominin Yeri

Total tiroidektomi için seçilmiş hastaları; 1 cm'den büyük tümörü olanlar, metastatik hastalığa sahip olanlar, tiroid dışı yayılım bulgusu olanlar, aile öyküsü pozitif hastalar, çocukluk çağı baş-boyun radyasyon öyküsü pozitif hastalar, lateral veya uzak metastaz saptanan hastalar olarak kabaca sınıflayabiliriz (28). Tek taraflı tiroidektomi ise düşük riskli hastalarda önerilmektedir. Hipoparatiroidi ve bilateral vokal kord paralizisi riski sıfır olması büyük bir avantajdır. Gelişmelere rağmen

hipoparatiroidi halen en sık postoperatif komplikasyon olmaya devam etmektedir. Perigli ve ark. 1997-2020 yılları arasında 1648 hastaya yapılan tiroidektomi operasyonlarında %19.3 oranında hipokalsemi kaydetmiş ve takipler 11 hastada (%0,66) kalıcı hipoparatiroidi kaydedilmiştir (29). Tek taraflı yapılan hastalarda diğer lobta kanser olma riski yüksek ise, nüks etme riski yüksek ise, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi gerekecek ise tamamlayıcı tiroidektomi ihtiyacı doğmaktadır (30). Papiller tiroid kanserinden sonra en sık görülen varyant olan foliküler tiroid karsinomunda >4'ten angiyoinvaziv odak varlığında RAİ endikasyonu doğacağı için tamamlayıcı önerilmektedir (31). Vargas pinto ve ark. 2019 yılında yaptıkları sistemik derlemede tamamlayıcı tiroidektomi oranları %8-30 arasında değişmektedir (32). Bu durum ameliyat öncesi yönetimde İİAB VE USG önemini giderek artırmaktadır.

Postoperatif histopatolojik değerlendirme tamamlayıcı kararı vermede büyük etkiye sahiptir. Postoperatif agresif varyant çıkması durumunda hasta yüksek riskli gruba dahil olduğundan dolayı tamamlayıcı tiroidektomi söz konusu olmaktadır (33). Karşıt görüşler olsa da histopatolojik incelemede, 1 cm'den büyük multifokal odak varsa tamamlayıcı tiroidektomi öneren çalışmalar mevcuttur (34). Makroskopik kapsül dışı yayılım olan hastalarda; bu durum vaka sırasında da farkedilebilir ve aynı seansta tamamlayıcı tiroidektomi öneren çalışmalar mevcuttur (35). BRAF ve TERT promotör mutasyonlarının birlikte bulunması papiller tiroid kanserinin kötü prognoz sonucu ile ilişkilendirilmiş olup bu hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi öneren çalışmalar mevcuttur (36).

2.5 Tiroid Patolojilerinde Cerrahi Tedavi

2.5.1 Tiroidektomi Tekniği

Hastaya, skapulalar arasına bir kum torbası konularak supin pozisyon verilmelidir. Baş, bir simit yastık üzerine yerleştirilmeli ve boyun maksimum ekstansiyon sağlayacak şekilde açılmalıdır. 4-5 cm uzunluğunda doğal cilt pililerine paralel şekilde, krikoid kıkırdağın 1 cm altına denk gelen, Kocher'in transvers kolye insizyonu yapılır. Subkutan dokular ve platisma kası insize edilir. Subplatismal flepler yukarıda tiroid kıkırdağı seviyesine ve aşağıda suprasternal çentiğe kadar kaldırılır. Strep kasları; orta hat boyunca kesilir, hareketli flepler oluşturulur ve tiroid bezi ortaya çıkartılır. Sternohiyoid kaslar; künt diseksiyon ile, internal juguler ven ve ansa

servikalis siniri ortaya çıkana kadar ayrılır. Eğer strep kaslara invazyon mevcut ise, bu kısmı içeren kaslar, tiroid bezi ile anblok rezeke edilmelidir. Sternotiroid kas, altta yatan tiroidden künt ve keskin diseksiyonu ile median tiroid venler ortaya çıkar. Tiroid lobu mediale ve anteriora doğru çekilir ve yandaki dokular fındık ile posterolaterale itilir. Median tiroid venler bağlanır ve kesilir. Delphian lenf nodu ile piramidal lobun bulunduğu orta hatta dönüldüğünde, dikkatli olunmalıdır. Sefalik ve kaudal olarak hemen istmusun yanında bulunan fasya kesilir. Tiroid üst polü, inferior ve mediale çekilerek ortaya konulur sonra laterale hareket ettirilir. Diseksiyon planı tiroide mümkün olduğunca yakın olmalıdır ve üst polün damarları, ayrı ayrı ortaya konmalı ve bağlanmalıdır. Süperior laringeal sinirin eksternal dal hasarından kaçınmak için tiroid bezinin üzerinde olabildiğince aşağıdan kesilmelidir. Bu damarlar kesildikten sonra üst paratiroidi besleyen damarların zarar görmemesi için tiroid bezinden posteriomediale doğru itilmelidir. Bundan sonra RLS'ler ortaya konulmalıdır. Sinirler en doğru şekilde krikoid kırıkda seviyesinde ortaya konulabilir. Paratiroidler, genellikle inferior tiroid arter ve RLS'nin çapraz yaptığı yerin 1 cm dahilinde izlenebilir ancak ektopik lokalizasyonlarda da olabilir. Tiroid bezinin alt polü, tüm dokular dorsele itilerek, kibarca mobilize edilmelidir. İnferior tiroid damarları diseke edilerek bağlanmalı ve tiroide olabildiğince yakın kesilmelidir. RLS'in hasara en yatkın olduğu yer Berry ligamenti civarındır. Sinir genellikle, bu yapının arasından, çaprazlayan küçük arteriel ve venöz dallar ile birlikte geçer. Bu alanda ki her kanama, damar dikkatle ortaya konulup, bağlanmadan önce, kibarca baskı uygulanarak kontrol edilmelidir. RLS yakınlarında elektrokoter kullanımından kaçınılmalıdır. Ligament kesildikten sonra, tiroid altta yatan trakeadan keskin diseksiyon ile ayrılabilir. Eğer piramidal lob mevcutsa, tiroid kırıkdağında ki çentiğin üzerinde bir seviyeye kadar ya da tiroid bezi bitene kadar diseke edilmek zorundadır. Eğer lobektomi yapılıyorsa, istmus kontralateral tarafta trakea ile aynı hizada kesilir ve sütür ile bağlanır. Prosedür, total tiroidektomi için karşı tarafta tekrarlanır.

2.5.2 Tiroidektomi Endikasyonları

Tiroidektomi hem malign hem de benign patolojilerde yapılmaktadır. Endikasyonları arasında toksik multinodüler guatr, toksik adenomlar, kompresif semptomları olan guatr, medikal takibin önerilmediği Graves hastalığı ve tiroid kanseri

sayılabilir. Bu bölümde iyi huylu tiroid patolojileri ve tiroid kanserlerinde uygulanan tek taraflı tiroidektomi, bilateral total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi prosedürlerinin endikasyonlarından bahsedilecektir.

Graves hastalığı ve toksik nodüler (TN) guatr, hipertiroidizm ile ilişkili vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Graves hastalığı olan hastalar antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot veya cerrahi olarak tedavi edilebilir. Çok büyük tiroidlerde, çok odak varlığında, üst solunum yolu bası semptomu olan hastalarda, seçilmiş gebeler ve gebe kalmak isteyen, anti-tiroid ilaçlara allerjisi olan, medikal tedaviye rağmen hipertiroidizmi devam ve göz bulguları olan Graves hastalarına sahip bireylerde total tiroidektomi önerilmektedir (37). Toksik nodül, bası semptomları olan, büyüyen nodüller veya hastanın nodülle ilgili kaygısı varlığında İİAB ile iyi huylu olduğu kanıtlanırsa bile nodüller için cerrahi önerilmektedir (38). AACE/AME/ACE tarafından 2010 yılında yayınlanan ortak kılavuzlar, tek nodül benign guatr için lobektomiyi tavsiye etmektedir (39). Diferansiye tiroid kanserli hastalarda cerrahi birincil tedavi yöntemidir. Hipoparatiroidizm ve tekrarlayan laringeal sinir (RLN) yaralanması riskini en aza indirmek için cerrahi deneyimli bir tiroid cerrahı tarafından yapılmalıdır. Bir çalışmada, cerrahi yılda en az 25 tiroidektomi yapan cerrahlar tarafından yapıldığında komplikasyonlar daha düşük olduğu görülmüştür (40). Ameliyat yaklaşımı, hastalığın yaygınlığına (örneğin, primer tümör boyutu ve ekstratiroidal yayılım veya lenf nodu metastazlarının varlığı), hastanın yaşına ve komorbid durumların varlığına göre değişebilir. Tek taraflı intratiroidal diferansiye tiroid kanseri <1 cm için cerrahi planlandığında, karşı lobu çıkarmak için açık endikasyonlar olmadıkça hastalığın prognozuna etkisi olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41).

Ekstratiroidal yayılımı olmayan, unifokal ve lenf nodu yayılımı olmayan 1-4 cm arasındaki intratiroidal düşük riskli tümörler için cerrahi prosedür olarak total tiroidektomi veya lobektomi önerilmektedir. Tek taraflı lobektomi yapılan hastalarda kontrol grubuna göre onkolojik sonucu etkilemediğine dair çalışmalar mevcuttur (42). Total tiroidektomi ya hasta tercihine, ya da karşı lobda ultrasonografik anormalliklerin varlığına ve tedavi ekibinin kararına göre seçilmektedir. Total tiroidektomi adjuvan tedavi olarak radyoaktif iyot tedavisi veya izlemi kolaylaştırmak için faydalı

olabileceği görüşü üzerinde tartışmalar mevcuttur. Primer tümörün çapı 4 cm'den daha büyükse, tümörün ekstratiroidal yayılımı varsa, lenf düğümlerine veya uzak bölgelere metastaz varsa; total tiroidektomi önerilir (7). Baş ve boyunda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma öyküsü olan tüm tiroid kanserli hastalarda tümör boyutuna bakılmaksızın, yüksek tümör nüksü oranı göz önünde bulundurulduğunda, total tiroidektomi yapılması önerilmektedir (43).

Tek taraflı lobektomi ve istmektomi, beşten daha az odak içeren multifokal papiller mikrokarsinomlu hastalar için uygun bir prosedürdür (44). Ameliyat öncesi multifokal papiller kanser saptanan hastalarda, özellikle çok sayıda mikrokarsinomdan şüphelenildiğinde ve 5 odaktan fazla ise, total tiroidektomi yapılması önerilmektedir (45).

2.5.3 Cerrahi Tedavi Komplikasyonları

Tiroidektomi sırasında; RLS hasarı, paratiroid ve çevre damar ve dokularda yaralanma riski mevcuttur. RLS hasarı kopma, bağlama veya traksiyona bağlı gelişebilir. RLS hasarına bağlı geçici veya kalıcı ses değişikliği tıbbi davaların en sık nedenidir (46). RLS hasarı, deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında %1'in altına düşürülebilmektedir. Bildirilen verilere göre, tiroidektomide geçici RLS yaralanması ve kalıcı RLS yaralanması insidansı sırasıyla %2–11 ve %0.6–1.6'dır (47). Bai ve Chen'in yaptığı çalışmadan taranan 490 makalede; kriterlere uygun 58 tam metnin dahil edildiği meta-analizde sinir monitörü kullanmanın RLS hasarını azalttığı gösterilmektedir. Yine aynı çalışmada iki taraflı tiroidektomi ve malignite olanlarda sinir monitörü kullanılması önerilmektedir (48). RLS hasarı için en riskli bölümü son 2-3 cm'dir. Cerrah dikkatli davranmaz ise sinirin dallarını bağlayabilir. Ayrıca; özellikle sağ tarafta, non rekürren sinir olma ihtimali akılda tutulmalıdır. Süpreior laringeal sinir hasarını önlemek için, üst kutup arterleri tek tek beze yakın olarak bağlanmalıdır.

Tiroidektomi sonrası en sık komplikasyon, hipokalsemidir. Tiroid cerrahisi sonrası geçici hipoparatiroidizm oranı %6.9 ile %49 arasında, kalıcı hipoparatiroidizm oranı ise %0,4 ile %33 arasında değişmektedir. Hipokalsemiye bağlı semptomlar genellikle ameliyattan 24 ve 48 saat sonra görülür (49). Diğer nadir komplikasyonlar;

kanama, hematoma, seroma, yara yeri enfeksiyonları, karotis arter, juguler ven ve özefagus gibi çevreleyen dokuların yaralanmasıdır. Bilateral vokal kord disfonksiyonu, trakeomalazi ve masif hematoma hava yolunu tehdit etmesi nedeniyle ciddi sonuçlara neden olabilir.

2.6 Çağdaş prosedürler

2.6.1 Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistem

Tiroid ultrasonu, tiroid nodülleri için en hassas tanı aracıdır. İİAB’i yapılacak hastaları seçmek için ultrason özellikleri çok önemlidir. Tespit edilen her nodülden biyopsi almamak için bu sistemler çok önemlidir. Bu nedenle Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Tiroid Birliği (ETA) ultrason özelliklerine göre nodülleri sınıflandıran sistemler oluşturmuşlardır. Bu sınıflamalarda nodül ekojenitesi, nodül şekli, nodül marjları, mikrokalsifikasyon varlığı göz önüne alınarak ve nodül çapına göre İİAB’i yapılacak hastaları seçmek amaçlanmıştır. ACR-TIRADS sisteminde nodülün yapısı, ekojenitesi, şekli, kenar yapısı ve kalsifikasyon durumuna göre puanlama sistemi mevcut olup TIRADS alt grubu belirlenmekte ve daha sonra nodül çapına göre İİAB endikasyonu konmaktadır (Tablo 2.2) (50). EU-TIRADS sisteminde ise nodülün ekojenitesi, oval olmayan morfoloji, irregüler kenar yapısı, mikrokalsifikasyon yada marked hipoekojenite durumuna bakılarak nodül çapıda dikkate alınarak TIRADS alt grubu ve İİAB endikasyonu konulur (Tablo 2.3) (51).

Tablo 2.2 ACR-TIRADS Puanlama Sistemi

Nodülün yapısı	Ekojenite	Nodül şekli	Kenar yapısı	Kalsifikasyon durumu
İçi boş sıvı dolu nodül: 0 puan	Anekoik: 0 puan	Nodülün genişliği boyundan uzun ise: 0 puan	Düzenli kenar: 0 puan	Kuyruklu yıldız artefaktı: 0 puan
Süngerimsi nodül: 0 puan	Hiper veya izoekoik: 1 puan	Nodülün boyu eninden uzun ise: 3 puan	Kötü sınırlı: 0 puan	Makrokalsifikasyon : 1 puan
Doku+sıvı içeren(mikst) nodül: 1 puan	Hipoekoik: 2 puan		Lobüle veya düzensiz kenarlı: 2 puan	Çevresel kalsifikasyon: 2 puan
Solid nodül: 2 puan	Daha hipoekoik: 3 puan		Tiroid dokusu dışına uzanım: 3 puan	Noktasal parlak: 3 puan

Tablo 2.3 EU-TIRADS Sistemi, İİAB Endikasyonları

Kategori	USG özellikleri	Risk	İİAB
EU-TIRADS 1: Normal	Nodül yok	-	
EU-TIRADS 2: İyi huylu	Kistik, süngerimsi	Yaklaşık %0 yakın	İİAB gerekmez.
EU-TIRADS 3: Düşük risk	Ovoid, düz, izoekoik/ hiperekoik. Yüksek şüphe uyandıracak özellik yok.	%2-4	Nodül >20 mm'den İİAB yap
EU-TIRADS 4: Orta risk	Ovoid, düz, orta derece hipoekoik. Yüksek şüphe uyandıracak özellik yok.	%6-17	Nodül >15 mm'den İİAB yap
EU-TIRADS 5: Yüksek risk	Yüksek risk özellikleri mevcut: -irregüler şekil -irregüler kenar yapısı -mikrokalsifikasyon -marked hipoekojenite	%26-87	Nodül 1 cm'den büyükse İİAB yap Nodül 1 cm'den küçükse aktif takip ya da İİAB

Hekimsoy ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmada tiroid nodüllerinin kesin histopatolojik tanısını belirlemede bire bir eşleştirme yaklaşımı kullanılmış ve ACR/EU-TIRADS risk sınıflandırma sistemlerinin orta, benzer ve kabul edilebilir tanısal performans oranları gösterdiği sonucuna varılmıştır (52). ACR/EU-TIRADS

sistemlerinin nodüllerin yönetimi ve sınıflandırılması açısından farklılıkları Tablo 2.4 – 2.5’te ortaya konmuştur (27, 50).

Tablo 2.4 Risk Kategorisine Göre Nodüllerin Yönetimi Açısından ACR/EU-TIRADS Farklılıkları

	ACR	EU
TIRADS 1	Takip yok / İİAB yok	Takip yok / İİAB yok
TIRADS 2	Takip yok / İİAB yok	Bası yoksa İİAB yok.
TIRADS 3	İİAB $\geq$ 2.5cm Takip et $\geq$ 1.5cm	İİAB $>$ 2cm
TIRADS 4	İİAB $\geq$ 1.5cm Takip et $\geq$ 1cm	İİAB $>$ 1.5cm
TIRADS 5	İİAB $\geq$ 1cm Takip et $\geq$ 0.5cm	İİAB $>$ 1cm Takip et / İİAB $<$ 1cm

Tablo 2.5 Nodüllerin Sınıflandırılması Açısından ACR/EU-TIRADS Farklılıkları

	ACR-TIRADS	EU-TIRADS
Normal gland	-	EU-TIRADS 1
İyi huylu	TR1	EU-TIRADS 2
Şüpheli değil	TR2	-
Düşük şüpheli / düşük risk	TR3	EU-TIRADS 3
Orta derece şüpheli / orta risk	TR4	EU-TIRADS 4
Yüksek derece şüpheli / yüksek risk	TR5	EU-TIRADS 5

2.6.2 İİAB ve Bethesda Sınıflaması

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan anahtar bir yöntemdir. Tiroid histopatolojisini raporlama sistemini Amerika Birleşik devletleri ve dünyanın birçok yerinde kabul görmüş ve ATA tarafından onaylanmış bir istemdir (53). İİAB elde edilen sitolojik tanının doğruluğu, patolojinin ve işlemi yapan doktorun deneyimine göre değişebilmektedir. Tiroid İİAB'si sonuçlarını sınıflamak için çeşitli sistemler mevcuttur. Bu sistemlerin amacı patologlar, cerrahlar, radyologlar ve endokrinologlar arasında iletişimi kolaylaştırmaktır. Bunlar; Bethesda sistemi ve İtalyan, Avusturyalı, Japon konsensüsleridir. Genel olarak baktığımızda yetersiz numune, tanısız olmayan, iyi huylu, önemi belirsiz atipi, foliküler lezyon, foliküler neoplazi malignite şüphesi ve malignite olarak altı alt grubu içerir. İİAB endikasyonları için tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemleri kullanılır. Patoloji sonuçlarını değerlendirmek için Bethesda sistemi dünya çapında kabul görmüştür. Tiroid İİAB'si sırasıyla %65 ila %99 ve %72 ila %100 duyarlılık ve özgüllükle yüksek pozitif öngörü değeri (%97-%99) sunar (54). İİAB yapılan hastaların %2-20'lik kısmı “yetersiz numune / tanısız olmayan” olarak sonuçlanır (54). Genel olarak aselüler spesmen, kist sıvısı ve pıhtı artefaktına bağlı olsada %1-4 malignansi riski vardır (52). Bu yüzden US eşliğinde işlem tekrarı uygundur. Oranlar çeşitli merkezlerde İİAB'yi yapan ve spesmeni

yorumlayan doktor deneyimine bağlı değişiklik göstermektedir. İİAB'lerin %60-70 bening olarak sonuçlanır ve yanlış negatiflik oranı yaklaşık %3 olduğu için takip gerektirir (55). Hastaların %3-6'sını içeren diğer bir grup önemi belirsiz foliküler lezyon ( BFL) ve önemi belirsiz atipidir ( BA) (53). 2017 Bethesda'da sisteminde bir  BA/ BFL nodülü için sitolojik atipi ile birlikte %10-30 kanser riski taşıdığı kaydedilmiştir. Bazı araştırmalarda,  BA nodülünün kanser riski %31.2 ile %46.5 gibi daha yüksek rakamlar mevcuttur (56). Foliküler neoplazm/Foliküler neoplazm için şüpheli kategori 4 olarak sınıflandırılır ve malignite oranı yaklaşık %55 olarak bildirilmiştir (57). Malignite şüphesi kategori 5 grubuna alınmış ve yaklaşık risk %88 olarak bildirilmiştir (57). Sitopatolojileri yorumlamak için dünya çapında kullanılan en yaygın sistem Bethesda sistemidir (Tablo 2.6) (58).

Tablo 2.6 Tiroid Sitopatolojisini Raporlamak İçin 2017 Bethesda Sistemi

Tehşis kategorisi	NIFTP $\neq$ CA (%) ise malignite riski	NIFTP = CA (%) ise malignite riski	Olağan yönetim
Tanısal olmayan veya tatmin edici olmayan	5–10	5–10	Ultrason kılavuzluğunda FNA'yı tekrarlayın
İyi huylu	0–3	0–3	Klinik ve sonografik takip
Belirsiz önemi olan atipi veya belirsiz önemi olan foliküler lezyon	6–18	~10–30	FNA, moleküler test veya lobektomiye tekrarlayın
Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli	10–40	25–40	Moleküler testler, lobektomi
Malignite şüphesi	45–60	50–75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi
Kötü huylu	94–96	97–99	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi

***NIFTP, papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı; *CA, karsinom; *FNA, ince iğne aspirasyonu.**

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi (TOGÜ) Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2010 ile Haziran 2023 tarihleri arasında benign veya diferansiye tiroid kanseri nedeniyle lobektomi-istmektomi uygulanmış olan 18 yaş üstü, 232 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz otomasyon sistemine kayıtlı anamnez dosyaları, radyoloji raporları, İİAB kayıtları, post-op patoloji sonuçları ve ameliyat raporları geriye dönük olarak taranarak kayıt altına alındı. Çalışmamız için TOGÜ Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22-KAEK-042 kayıt numarası ile izin alındı. Lobektomi-istmektomi uygulanan hastalardan tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlar belirlendi. Diferansiye tiroid kanseri dışında kanser tanısı olan, verilerinde eksiklik olan ve takiplerine gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Lobektomi-istmektomi sonrası tamamlayıcı tiroidektomi gerekliliğine etki eden bağımsız prediktif faktörleri ortaya çıkarmak amacıyla: yaş, cinsiyet, ultrason bulguları (nodül çapı, nodül sayısı, nodül yerleşimi, anormal lenf nodu varlığı, hipoekojenite, izoekojenite, heterojenite, kistik oluşu, makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyon, komplet halo yokluğu, inkomplet halo, intranodüler kanlanma, nodülün yükseklik/genişlik oranı >1 olması, ekstratiroidal uzanım, komşu yapılara invazyon) preoperatif T4, TSH, sintigrafi durumu, ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları araştırılacak faktörler olarak belirlendi. Araştırılması planlanan faktörlerin tamamının preoperatif dönemde elimizde olan veriler içinden seçilmesine özen gösterildi.

4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

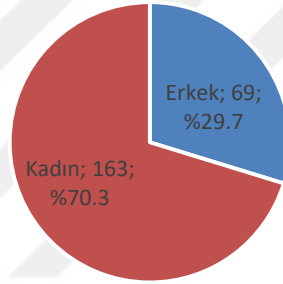
Hastalara ait betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Hasta ölçümlerinin tedavi durumuna göre incelenmesinde ise bağımsız örneklem t testi yapılmıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesinde Ki-kare analizi uygulanmıştır. Beklenen hücre değerinin 5'ten küçük olduğu durumların %20 ve üzerinde olması durumuna göre Fisher düzeltmesi yapılarak p değerleri verilmiştir. Ayrıca tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler kullanılarak bağımsız prediktif faktörlerinin belirlenmesi amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde başarı düzeyi, açıklama seviyesi ve risk düzeyleri için güven aralığı hesaplanmıştır. Lojistik regresyon analizinde bağımsız pediktif faktör olduğu saptatan faktörler ile $E(Y)=pr(Y=1)=1/[1+exp(\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_j)]$ formülü kullanılarak nomogram oluşturuldu (59). Tamamlayıcı tiroidektomi olma durumlarına göre ROC (Receiver-operating characteristic) analizi yapılarak eğri altı alanı (AUC) değeri hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 25.0 Windows paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi < 0.05 olarak kabul edilmiştir.

5 BULGULAR

5.1 Genel Veriler ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmada Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2010 ile Haziran 2023 tarihleri arasında lobektomi-istmektomi yapılmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu kapsamda 232 hasta bilgisine ulaşılmıştır.

Hastaların 69'unun erkek (%29.7), 163'ünün kadın (%70.3) cinsiyette olduğu görülmüştür (Şekil 6.1). Ortanca yaşları 45 (Aralık: 19-75) olarak hesaplanmıştır. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda tamamlayıcı tiroidektomi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında yaş ($p=0.27$) ve cinsiyet ($p=0.09$) açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 5.1).



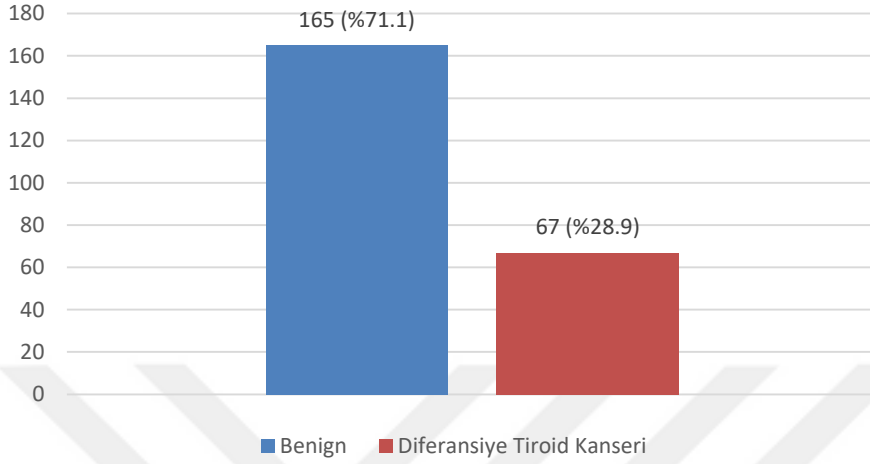
Şekil 5.1 Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 5.1 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Cinsiyet	Tamamlayıcı Yapıldı (n=42)	Tamamlayıcı Yapılmadı (n=190)	p
Yaş	43.55±15.13	46.31±11.94	0.27
Erkek	17(40.5)	52(27.4)	0.09
Kadın	25(59.5)	138(72.6)	

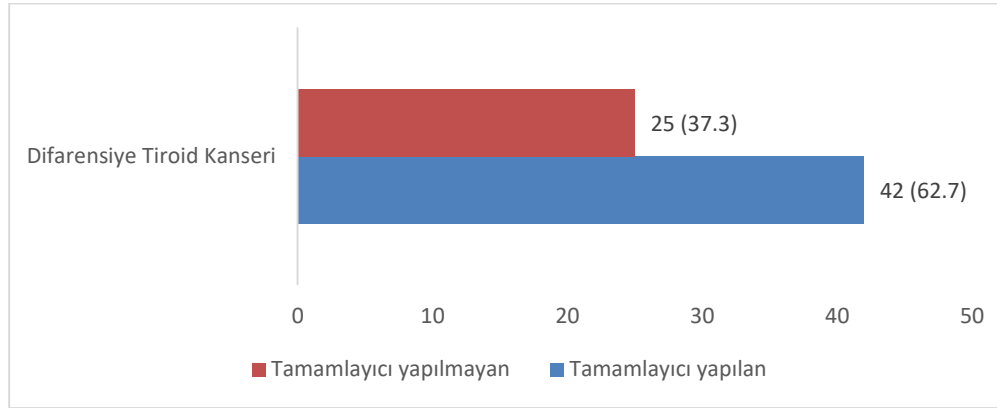
****Ki-kare testi veya Fisher düzeltmesi, *0.05 düzeyinde anlamlı farklılık**

Lobektomi sonrası patoloji sonuçlarına bakıldığında hastaların 165'inde (%71.1) benign patoloji, 67'sinde (%28.9) diferansiye tiroid kanseri saptandığı görülmüştür (Şekil 6.2).



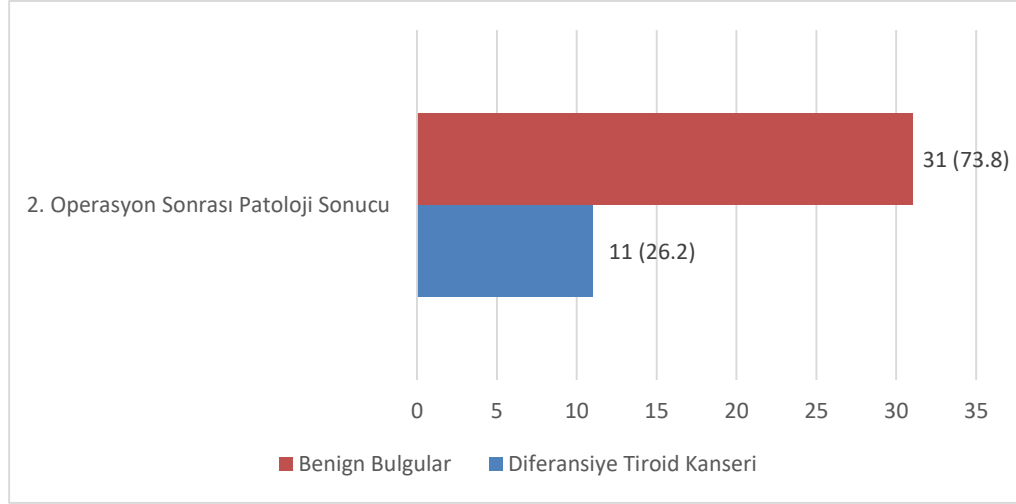
Şekil 5.2 Hastaların 1. Operasyon Sonrası Patoloji Sonuçları

Diferansiye tiroid kanseri tanısı konulan 67 hastanın 42'sine (%62.7) tamamlayıcı tiroidektomi yapıldığı ve 25'ine (%37.3) malign olduğu halde tamamlayıcı tiroidektomi yapılmadığı saptanmıştır (Şekil 6.3).



Şekil 5.3 Diferansiye Tiroid Kanseri Tanısı Konulan Hastalarda Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılma Durumu

Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan 42 hastanın ikinci operasyon sonrası patolojileri incelendiğinde 31 hastada (%73.8) benign bulgular, 11 hastada (%26.2) diferansiye tiroid kanseri bulgusu saptanmıştır (Şekil 6.4).



Şekil 5.4 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların İkinci Operasyon Sonrası Patolojileri

Lobektomi-istmektomi yapılan hastaların USG bulguları incelendiğinde 37'sinde (%15.9) izoeoik ekojenite görülmüştür. 2 hastaya (%7.4) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 35 hastaya (%94.6) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda izoeoik ekojenitenin yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.03$). Hastaların 129'unda (%55.6) hipoeoik ekojenite görülmüştür. 38 hastaya (%29.5) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 91 hastaya (%70.5) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda hipoeoik ekojenitenin yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.01$). Hastaların 126'sında (%54.5) heterojen ekojenite görülmüştür. 11 hastaya (%8.7) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 115 hastaya (%91.3) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda heterojen ekojenitenin yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.01$). Hastaların 108'inde (%46.8) nodülde kistik yapı görülmüştür. 8 hastaya (%7.4) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 100 hastaya (%92.6) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda kistik yapı yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.01$). Hastaların 23'ünde (%10) makrokalsifikasyon olduğu görülmüştür. 3 hastaya (%13) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 20 hastaya (%87) yapılmamıştır. Makrokalsifikasyon bulunan ve bulunmayan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi yapılması açısından anlamlı fark

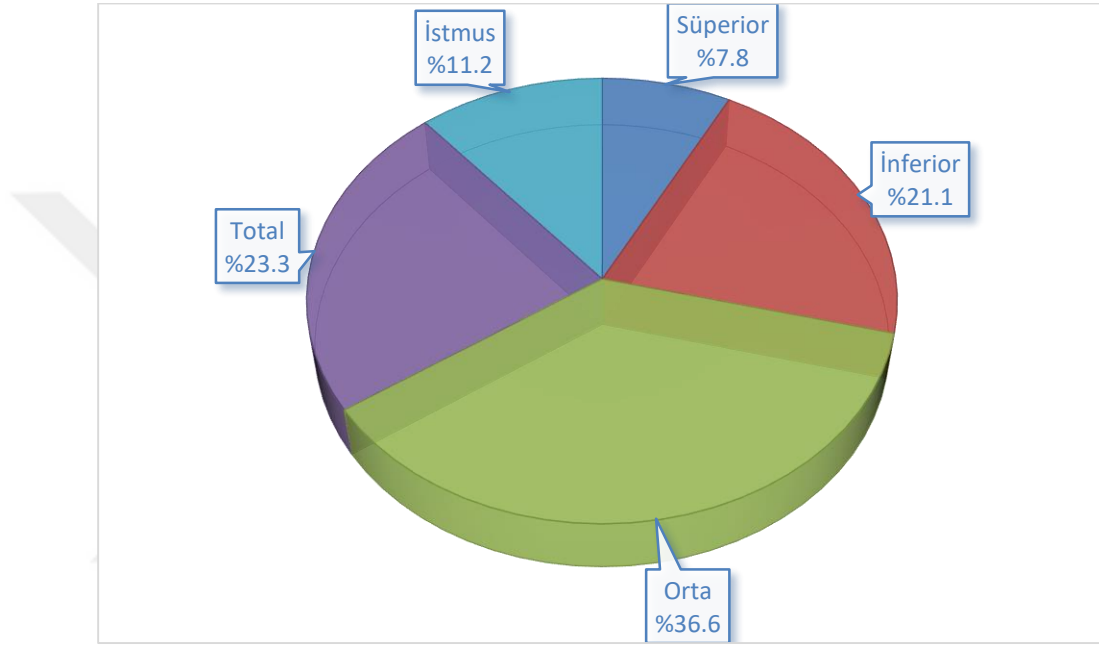
saptanmamıştır (p=0.5). Hastaların 26'sında (%11.2) mikrokalsifikasyon olduğu görülmüştür. 11 hastaya (%42.3) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 15 hastaya (%56.7) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda mikrokalsifikasyon bulgusunun yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.01). Hastaların 40 tanesinde (%17.2) düzensiz kenar yapısı görülmüştür. 26 hastaya (%65) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 14 hastaya (%35) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda düzensiz kenar yapısı bulgusunun yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.01). Hastaların 19'unda (%8.2) anormal lenf nodu bulgusu görülmüştür. 10 hastaya (%52.6) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 9 hastaya (%47.4) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda anormal lenf nodu bulgusunun yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.01). Hastaların 3'ünde (%1.3) komşu yapılara invazyon bulgusu görülmüştür. 2 hastaya (%66.7) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 1 hastaya (%33.3) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda komşu yapılara invazyon bulgusunun yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.01). 15 hastada (%6.5) intranodüler kanlanma bulgusu görülmüştür. 9 hastaya (%60) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 6 hastaya (%40) yapılmamıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda intranodüler kanlanma bulgusunun yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.01). Hiçbir hastada ekstratiroidal uzanım bulgusu saptanmamıştır. Hastaların 2'sinde (%0.9) Yükseklik/Genişlik > 1 olduğu görülmüştür. 1 hastaya (%50) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 1 hastaya (%50) yapılmamıştır. Yükseklik /Genişlik oranı > 1 bulgusu ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.30). Hastaların 3'ünde (%1.3) halo olmadığı görülmüştür. 2 hastaya (%66.7) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 1 hastaya (33.3) yapılmamıştır. Halo yokluğu bulgusu ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.54). Hastaların 3'ünde (%1.3) inkomplet halo olduğu görülmüştür. 2 hastaya (%66.7) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olup 1 hastaya (%33.3) yapılmamıştır. İnkomplet halo bulgusu ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.09) (Tablo 5.2).

Tablo 5.2 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların USG Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

USG Bulguları		n	%	Tamamlayıcı Yapıldı (n=42)	Tamamlayıcı Yapılmadı (n=190)	p
İzoekoik ekojenite	Evet	37	15.9	2(4.8)	35(18.4)	0.03*
	Hayır	195	84.1	40(95.2)	155(81.6)	
Hipoekoik ekojenite	Evet	129	55.6	38(90.5)	91(47.9)	0.01*
	Hayır	103	44.4	4(9.5)	99(52.1)	
Heterojen ekojenite	Evet	126	54.5	11(26.2)	115(60.8)	0.01*
	Hayır	105	45.5	31(73.8)	74(39.2)	
Kistik yapı	Evet	108	46.8	8(19)	100(52.9)	0.01*
	Hayır	123	53.2	34(81)	89(47.1)	
Makrokalsifikasyon	Evet	23	10	3(7.1)	20(10.6)	0.50
	Hayır	208	90	39(92.9)	169(89.4)	
Mikrokalsifikasyon	Evet	26	11.2	11(26.2)	15(7.9)	0.01*
	Hayır	206	88.8	31(73.8)	175(92.1)	
Düzensiz kenar yapısı	Evet	40	17.2	26(61.9)	14(7.4)	0.01*
	Hayır	192	82.8	16(38.1)	176(92.6)	
Ekstratiroidal uzanım	Evet	0	0	-	-	-
	Hayır	232	100	42(100)	190(100)	
Anormal lenf nodu	Evet	19	8.2	10(23.8)	9(4.7)	0.01*
	Hayır	213	91.8	32(76.2)	181(95.3)	
Komşu yapılara invazyon	Evet	3	1.3	2(4.8)	1(0.5)	0.01*
	Hayır	229	98.7	40(95.2)	189(99.5)	
İntranodüler kanlanma	Evet	15	6.5	9(21.4)	6(3.2)	0.01*
	Hayır	217	93.5	33(78.6)	184(96.8)	
Yükseklik/Genişlik oranı > 1	Evet	2	0.9	1(2.4)	1(0.5)	0.30
	Hayır	230	99.1	41(97.6)	189(99.5)	
Halo Yok	Evet	3	1.3	1(2.4)	2(1.1)	0.54
	Hayır	229	98.7	41(97.6)	188(98.9)	
İnkomplet Halo	Evet	3	1.3	2(4.8)	1(0.5)	0.09
	Hayır	229	98.7	40(95.2)	189(99.5)	

****Ki-kare testi veya Fisher düzeltmesi, *0.05 düzeyinde anlamlı farklılık**

Hastalarda tespit edilen en büyük çaplı nodülün 18 hastada (%7.8) süperiorda, 85 hastada (%36.6) orta kesimde, 49 hastada (%21.1) inferiorda, 54 hastada (%23.3) lopta totale yakın yerleşim ve 26 hastada (11.2) istmusda yerleşim gösterdiği görülmüştür (Şekil 6.5). Nodül yerleşiminin tamamlayıcı tiroidektomi yapılma olasılığına etki etmediği görülmüştür ($p=0.47$) (Tablo 5.3).



Şekil 5.5 Lobektomi-İstmektomi Hastaların Nodül Yerleşim Yerleri

Tablo 5.3 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların Nodül Yerleşim Yeri Göre Değerlendirilmesi

Nodül Yerleşim	Tamamlayıcı Yapıldı (n=42)	Tamamlayıcı Yapılmadı (n=190)	p
Süperior	3(7.1)	15(7.9)	0.47
Orta	16(38.1)	69(36.3)	
İnferior	12(28.6)	37(19.5)	
Total	6(14.3)	48(25.3)	
İstmus	5(11.9)	21(11.1)	

**Ki-kare testi veya Fisher düzeltmesi, *0.05 düzeyinde anlamlı farklılık

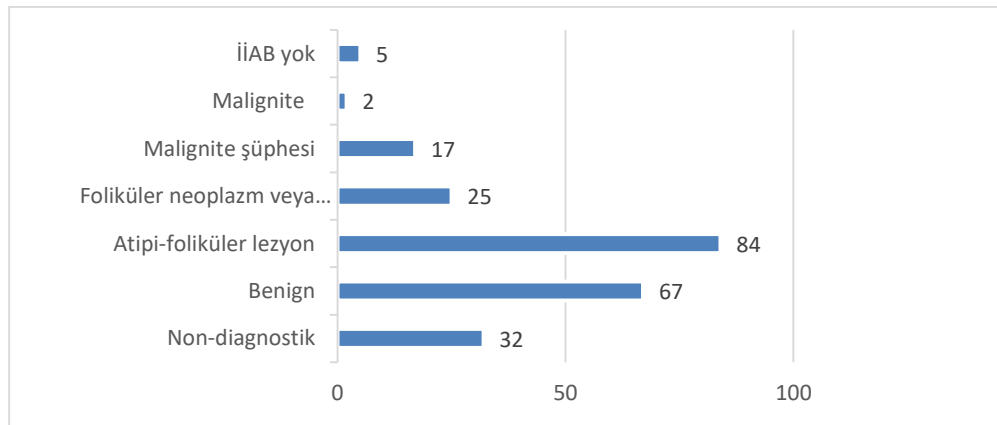
Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda hastaların ortalama nodül sayıları ($p=0.48$), ortalama nodül çapları ($p=0.96$) ile tamamlayıcı tiroidektomi arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 5.4).

Tablo 5.4 Tamamlayıcı Tiroidektomi Durumuna Göre Nicel Değerlerin Dağılımı (n=232)

	Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapıldı (n=42)	Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılmadı (n=190)	t**	p
Nodül Sayısı	2.10±1.28	1.95±1.22	0.70	0.48
Nodül apı	32.81±14.01	32.94±15.57	0.05	0.96

****Ki-kare testi veya Fisher düzeltmesi, *0.05 düzeyinde anlamlı farklılık**

Operasyon öncesi İİAB sonuçları incelendiğinde hastaların 32 tanesinde (%13.8) non-diagnostik, 67 hastada (%28.9) benign, 84 hastada (%36.2) ÖBA/ÖBFL, 25 hastada (%10.8) foliküler neoplazma veya şüphesi, 17 hastada (%7.3) malignite şüphesi, 2 hastada (%0.9) malignite bulgusu saptandığı görülmüştür. 5 hastada (%2.2) ise İİAB'si pre-op tetkiklerinde görülmemiştir (Şekil 6.6). Pre-op İİAB sonuçlarına göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumunun farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Foliküler neoplazma veya neoplazi şüphesi olan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi yapılma oranlarının non-diagnostik ve benign olanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.02$) (Tablo 5.5).



Şekil 5.6 Lobektomi-İstmektomi Yapılan Hastaların Pre-Op Biyopsi Sonuçları

Tablo 5.5 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların Pre-Op İİAB sonucuna Göre Değerlendirilmesi

Pre-Op İİAB	Tamamlayıcı Yapıldı (n=42)	Tamamlayıcı Yapılmadı (n=190)	p
Non-Diagnostik	4(9.5)	28(14.7)	0.02*
Benign	7(16.7)	60(31.6)	
Atipi-Foliküler Lezyon	16(38.1)	68(35.8)	
Foliküler Neoplazma Veya Şüphesi	9(21.4)	16(8.4)	
Malignancy Şüphesi	4(9.5)	13(6.8)	
Malignancy	1(2.4)	1(0.5)	
Yok	1(2.4)	4(2.1)	

****Ki-kare testi veya Fisher düzeltmesi, *0.05 düzeyinde anlamlı farklılık**

Operasyon öncesi 8 hastaya (%3.4) lenf nodu biyopsisi yapıldığı tespit edilmiştir. Pre-operatif lenf nodu biyopsisi yapılmasının tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumu ile ilişkili olmadığı görülmüştür (p=0.38).

TSH düzeylerinin 190 hastada (% 81.9) normal düzeyde olduğu görülmüştür. T4 düzeyinin ise 194 hastada (%83.6) normal, 16 hastada (%6.9) yüksek ve 22 hastada (%9.5) düşük olduğu görülmüştür. TSH ve T4 düzeyine (p=0.43) göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumunun istatistiksel olarak ilişkili olmadığı görülmüştür (Tablo 5.6).

Tablo 5.6 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Hastaların T4 sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi

		n	%	Tamamlayıcı Yapıldı (n=42)	Tamamlayıcı Yapılmadı (n=190)	p
T4	Düşük	22	9.5	1(2.4)	21(11.1)	0.43
	Normal	194	83.6	35(83.3)	159(83.7)	
	Yüksek	16	6.9	6(14.3)	10(5.3)	

****Ki-kare testi veya Fisher düzeltmesi, *0.05 düzeyinde anlamlı farklılık**

232 hastanın 11 tanesinde (% 4.7) operasyon öncesi sintigrafi çekimi yapıldığı görülmüştür. Pre-operatif sintigrafi çekilme durumunun tamamlayıcı tiroidektomi yapılma durumu ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı görülmüştür (p=0.35).

Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan 42 hastanın birinci operasyon sonrası patolojileri incelendiğinde 9 tanesinde (%21.4) ekstratiroidal uzanım, 9 tanesinde (%21.4) pozitif cerrahi sınır, 4 tanesinde (%9.5) pozitif insidental lenf nodu tutulumu, 6 tanesinde (%14.3) multisentrisite (>5), 8 tanesinde (%19) vasküler invazyon, 1 tanesinde (%2.4) agresif histopatolojik alt tip bulgusu saptandığı görülmüştür. 19 hastada (%45.2) ise foliküler varyant histopatolojisi saptandığı görülmüştür (Tablo 5.7).

Tablo 5.7 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılan Grubun 1. Operasyon Sonrası Patolojilerinin İncelenmesi

	Tamamlayıcı tiroidektomi	n	%
Ekstra tiroidal uzanım	Var	9	21.4
	Yok	33	78.6
Pozitif cerrahi sınır	Var	9	21.4
	Yok	33	78.6
Pozitif insidental lenf nodu	Var	4	9.5
	Yok	38	90.5
Multisentrisite (>5)	Var	6	14.3
	Yok	36	85.7
Vasküler invazyon	Var	8	19
	Yok	34	81
Agresif histopatolojik alt tip	Var	1	2.4
	Yok	41	97.6
Foliküler varyant	Var	19	45.2
	Yok	23	54.8

5.2 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılma Durumuna Etki Eden Bağımsız Prediktif Risk Faktörleri

Çalışmanın ilk bölümünde tek değişkenli olarak tamamlayıcı tedavi için belirlenen risk faktörlerini çalışmanın bu bölümünde çoklu düzeylerde belirleyerek risk düzeylerini (β) belirlemek amaçlanmıştır. Risk faktörleri için anlamlı düzeyde bulunan faktörlere göre en iyi model belirlenip, risk düzeylerine göre güven aralıkları %95 düzeyde hesaplanmıştır. Elde edilen modelde risk faktörlerinin net olarak ortaya

konulması için modeli bozan değişkenler model dışında bırakılarak en iyi model belirlenmiştir.

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler kullanılarak bağımsız prediktif faktörlerinin belirlenmesi amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar incelendiğinde hipoeoik ekojenite varlığı, heterojen ekojenite varlığı, kistik yapı varlığı, düzensiz kenar yapısı, intranodüler kanlanma varlığı, foliküler neoplazm veya şüphesi, non-diagnostik veya benign histopatolojik tanı durumunun bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür (Tablo 5.8).

Hipoeoik ekojenite ($p=0.01$) (95% G.A 1.17-26.98) olan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının hipoeoik ekojenite olmayan hastalara oranla 2.15 kat fazla olduğu görülmüştür. Heterojen ekojenite ($p=0.01$) (95% G.A 1.06-1.64) olmayan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının heterojen ekojenite olan hastalara oranla 1.36 kat fazla olduğu görülmüştür. Kistik yapı ($p=0.01$) (95% G.A 1.11-2.94) olmayan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının kistik yapı olan hastalara oranla 1.71 kat fazla olduğu görülmüştür. Düzensiz kenar yapısı ($p=0.01$) (95% G.A 1.63-33.65) olan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının olmayan hastalara oranla 7.42 kat fazla olduğu görülmüştür. İntranodüler kanlanma ($p=0.01$) (95% G.A 1.21-4.55) olan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının olmayan hastalara oranla 3.24 kat fazla olduğu görülmüştür. Foliküler neoplazm veya şüphesi ($p=0.01$) (95% G.A 3.25-14.08) olan grupta tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının foliküler neoplazma veya şüphesi olmayan hastalara oranla 8.63 kat fazla olduğu görülmüştür. Non-diagnostik veya benign ($p=0.01$) (95% G.A 2.56-17.65) olmayan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi olma olasılığının non-diagnostik veya benign olan hastalara oranla 9.56 kat fazla olduğu görülmüştür.

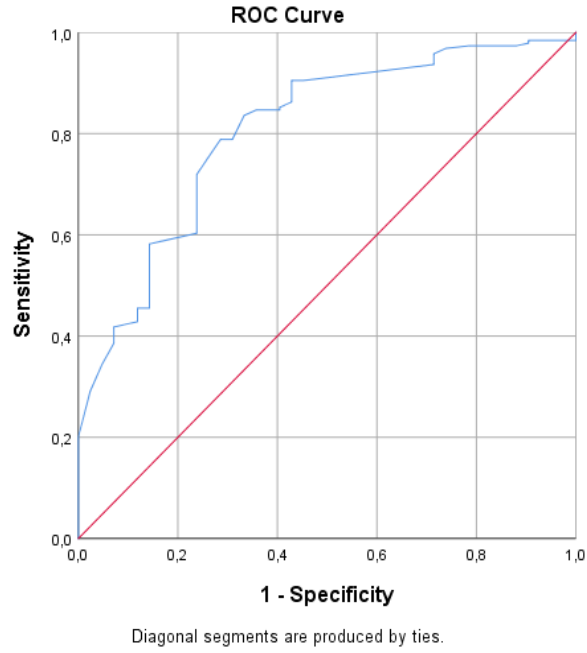
Tablo 5.8 Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılma Durumuna Etki Eden Bağımsız Prediktif Faktörler

	p	β	95% G.A. β	
			Alt	Üst
Hipoekoik ekojenite(+)	0.01*	2.15	1.17	26.98
Heterojen ekojenite(-)	0.01*	1.36	1.06	1.64
Kistik yapı(-)	0.01*	1.71	1.11	2.94
Düzensiz kenar yapısı(+)	0.01*	7.42	1.63	33.65
İntranodüler kanlanma (+)	0.01*	3.24	1.21	4.55
Foliküler Neoplazm Veya Şüphesi (+)	0.01*	8.63	3.25	14.08
Non-Diagnostik veya Benign (-)	0.01*	9.56	2.56	17.65

*Anlamlı risk faktörleri β =risk düzeyi, G.A = Risk düzeyi için Güven aralığı

Çalışmada hastaların risk faktörü olarak belirlenen faktörler incelendiğinde; hipoekoik ekojenite varlığı, heterojen ekojenite varlığı, kistik yapı varlığı, düzensiz kenar yapısı varlığı, intranodüler kanlanma varlığı, foliküler neoplazm veya şüphesi ve non-diagnostik veya benign histopatoloji durumunun bağımsız prediktif faktörler ile $P = 1/[1+e^{-(\beta_0+\sum \beta_j X_j)}]$ formülü kullanılarak hesaplanan tamamlayıcı tiroidektomi yapılma olasılıklarını hesaplayan nomogram oluşturuldu.

Tamamlayıcı tedavi yapılmama olasılık düzeyleri tedavi gruplarına göre kesim noktaları hesaplanmıştır. Tedavi gruplarına göre anlamlı kesim noktasının 0.386 seviyesinde olduğu görülmüştür. Sonuçlara göre olasılık değerinin 0.386 düzeyinden düşük olmasının hastanın tamamlayıcı tiroidektomi yapılma riskini ortaya çıkardığı görülmektedir. Hipoekoik ekojenite varlığı, heterojen ekojenite varlığı, kistik yapı varlığı, düzensiz kenar yapısı varlığı, intranodüler kanlanma varlığı, foliküler neoplazm veya şüphesi ve non-niagnostik veya benign histopatoloji durumunun bağımsız prediktif faktörler olduğu ve oluşturduğumuz nomograma göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılmama olasılık düzeylerine göre; %38.6 oranda ve altında risk belirlenen hastaların tamamlayıcı tiroidektomi yapılma oranları oldukça yüksektir (AUC=0.81, sensitivite=0.79, spesifite=0.77) (Şekil 7).



Şekil 7 ROC Curve analizi: AUC=0.81, sensitivite=0.79, spesifite=0.77

6 TARTIŞMA

Tiroid kanserleri tedavisinde temel amaç hastalığı ortadan kaldırmak, nüks ve metastatik hastalığı önlemek ve bunları mümkün olduğunca düşük morbitite ile gerçekleştirmektir. Genel olarak kabul görüldüğü üzere bu hastalıkların prognozu iyidir ve temel prensip olarak hiçbir ameliyatın ya da tedavinin morbiditesi hastalığın kendi morbititesini aşmamalıdır. Lobektomi ve total tiroidektominin kendilerine özgü avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Total tiroidektominin en büyük avantajı karşı lobtaki kanser riskini ortadan kaldırması, RAİ tedavisine olanak vermesi ve takipleri kolaylaştırmasıdır (60). Bilateral total tiroidektomi yapılan hastalarda hipoparatiroidizm ve özellikle bilateral RLS hasarı en korkulan iki ciddi komplikasyondur. Ek olarak ömür boyu tiroid hormon replasmanı ihtiyacı olması ve ilerde karşılaşılabileceği nörolojik demans ile giden hastalıklarda hormon tedavisine uyumunda problem yaşaması diğer dezavantajlarıdır. Hipokalsemi, tiroidektomi sonrası en sık görülen postoperatif komplikasyon olarak karşımıza çıkmakta olup genel prevalansı %7-51 ve kalıcı hipokalsemi prevalansı %1.5-4'tür (61). Bilateral RLN paralizisi prevalansı, sinir monitörü kullanılan vakalarda 2.43%, kullanılmayan

vakalarda 5.18% olarak bildirilmiştir (62). Lobektomide bilateral RLN riski ve kalıcı hipokalsemi riski sıfırdır (19). Lobektomi yapılan hastaların tiroid hormon replasmanı ihtiyacı %14.3 ile sınırlı olması lobektomini bir diğer avantajıdır (63). Ameliyat genişliği ve komplikasyonlar arttıkça maliyetlerinde arttığını bildiren meta-analiz çalışmaları mevcuttur (19). Bu sebepten dolayı hasta seçimi ve cerrahi planda seçici olmak gerekmektedir.

2022’de WHO tiroid tümörleri histolojik sınıflandırmasını yayınlayarak ana teşhis grupları oluşturmuştur (64). Bu başlık altında çok farklı tümörler bulunmakta; moleküler özellikleri, biyolojik davranışları, prognozları farklı dolayısıyla tedavi yaklaşımları da farklı olmalı sonucu ortaya çıkmaktadır. Total tiroidektomi ve lobektomi kararı verilirken tümör boyutu, uzak metastaz durumu, lateral kompartman veya yaygın santral kompartman lenf nodu metastazı, ekstratiroidal yayılım, kötü diferansiyasyon, radyasyon maruziyeti, bilateral nodüler hastalık gibi faktörler dikkate alınmaktadır (65). Literatüre bakıldığında lobektomi ve total tiroidektomi karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Takami ve ark. Japonya’da Diferansiye Tiroid Karsinomu için Terapötik Strateji isimli çalışmada düşük risk faktörlerine sahip ≤ 2 cm tümör ve lenf nodu metastazı olmaması durumunda (T1N0M0 TNM sınıflama) lobektomi kabul edilebilir bir seçenek olarak yer almıştır (66). Matsuzu ve ark. papiller tiroid kanseri için yaptığı uzun dönem takip çalışmasında 1088 hastanın 17.6 yıllık takiplerinde yaş<45, tümör çapı<4 cm, klinik olarak lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal uzanım olmaması durumunda lobektomi ve total tiroidektomi sonuçlarının farklı olmadığını bildirmişlerdir (67). Chan S ve ark. düşük riskli iyi diferansiye tiroid kanserlerinde lobektomi ve total tiroidektomi sonrası lokal nüks ve prognozu karşılaştırmayı amaçlayan sistemik reviewde 31 meta-analiz çalışması incelenmiş olup; 228746 hastanın 36129’una lobektomi, 192617 hastaya total tiroidektomi yapıldığı saptanmıştır. 10 yıllık sağ kalım lobektomi yapılanlarda %95.7, total tiroidektomi yapılanlarda %95.8 olarak saptanmış; nüks ise lobektomi yapılanlarda %9 total tiroidektomi yapılanlarda %7.4 olarak saptanmıştır (68).

Kluijfhout ve ark. 1-4 cm iyi diferansiye kanserlerde total tiroidektomi gerektiren yüksek risk özelliklerinin sıklığını araştıran çalışmada; lobektomi yapılan hastaların yaklaşık %40 kadarı postoperatif patoloji raporlarında yüksek risk faktörü

taşıdığı için tamamlayıcı tiroidektomi ihtiyacı gerektiğini vurgulamışlardır (63). Bizim çalışmamızda lobektomi yapılan hastalarda diferansiye tiroid karsinomu oranı %28,9 olarak saptanmış ve bu hastaların %62.7'sine tamamlayıcı tiroidektomi yapıldığı görülmüştür. Kluijfhout ve ark. çalışmasında en sık karşımıza çıkan yüksek risk faktörleri; mikroskobik ekstratiroidal yayılım, pozitif cerrahi sınırlar, spesimende insidental pozitif lenf nodları, multisentrisite, vasküler invazyon ve agresif histopatolojik alt tip saptanmış olup çalışmamız ile benzerdir (69). Lodewijk ve ark. 1 cm'den büyük diferansiye tiroid kanserli hastalarda ipsilateral multifokalite ile kontralateral karsinomların varlığı arasında güçlü bir ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (70). Çalışmaların sonuçları incelendiğinde tiroid patolojilerinin özellikle diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde tek tiplilik söz konusu olmayıp; klinikopatolojik sonuçlara göre bireyselleştirilmiş tedavi rejimleri seçilmesi önemlidir.

Belirsiz tiroid nodülleri Bethesda sisteminin III ve IV'e karşılık gelir. Bu nodüllerin yönetiminde iki aşamalı ameliyatı ortadan kaldırmak için intraoperatif frozen ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Nodül frozen sonucunun benign olması durumunda cerrahi lobektomi ile sınırlayıp, malign olması durumunda total tiroidektomi önerilir. Çalışmamızda Bethesda I ve II histopatolojinin tamamlayıcıya gitme ihtimalini azalttığı, Bethesda IV histopatolojinin ise tamamlayıcı tiroidektomi yapılma ihtimalini artırdığı gösterilmiştir. Chang ve ark. frozen ve İİAB'yi karşılaştıran 662 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada frozen (%78.9) doğruluğunun İİAB'nin doğruluğundan (%21.1) daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (71). Bununla birlikte frozenin faydası konusunda tartışmalar mevcuttur. Guevara ve ark. 252 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada frozenin İİAB'den daha kötü duyarlılığa sahip olduğunu ve cerrahi stratejiyi etkilemediğini bildirmişlerdir (72). Najah H. ve ark. belirsiz tiroid nodülleri üzerinde yaptığı çalışmada rutin frozenin cerrahi stratejiyi ve karar vermeyi yönlendirmek için katkısının oldukça sınırlı olduğunu bildirmişlerdir (73).

Nomogramlar patolojik sonucun veya hastalık seyrinin öngörülmesi için oluşturulan ve geleneksel evreleme sistemlerinden daha kullanışlı istatistiksel modellerdir (74). Nomogramlar bireysel risk değerlendirmesi için klinisyenler tarafından kullanılabilecek prognostik bir araç ve risk düzeyine göre tedavi seçimini

etkileyecek güçlü parametredir (75). Wang R. ve ark. düşük riskli papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazını öngörerek tamamlayıcı tiroidektomiye azaltmaya yönelik nomogram oluşturmuşlardır. Lateral lenf nodu metastazı ve santral lenf nodu metastazını tahmin etmek için yaş, cinsiyet, maksimum tümör boyutu, toplam tümör boyutu, Hashimoto tiroiditi, hipertansiyon, sigara içme öyküsü, ele gelen lenf nodu, multifokalite ve içki içme öyküsünü anlamlı bulmuşlardır (76). Nixon J. ve ark. tiroid nodüllerinin klinik, biyokimyasal, USG ve sitolojik özellikleri incelenerek malignite riskini hesaplayan nomogram oluşturmuşlardır (77). TSH, ekojenite, nodül şekli, vaskülarite ve 4 adet sitolojik parametre anlamlı faktörler olarak tespit edilmiş ve maligniteyi öngörmede %91 uyuma sahip başarılı bir nomogram oluşturmuştur (77). Ge M.H. ve ark. papiller tiroid kanserinde 3 ve 5 yıllık bölgesel ve uzak nüksleri öngörmek için yaptıkları çalışmada aile öyküsü, daha çok sayıda lenf nodu tutulumu, kapsül invazyonu ve daha büyük tümör çapına sahip hastalarında bölgesel nüks gelişme riskinin daha yüksek olduğunu; aile öyküsü, klasik olmayan papiller tiroid karsinomu histolojik varyantları, kapsül perinöronal ve vasküler invazyonu olan hastalarda ise uzak nüks gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren nomogram oluşturmuşlardır (78) Chen L. ve ark. tiroid nodüllerinde benign malign ayrımını öngörebilmek için TI-RADS'a dayalı bir nomogram oluşturmuşlar ve kenar yapısı, nodül şekli, ekojenite, halo durumu ve yaş anlamlı çıkmıştır (79). İngilizce literatür incelendiğinde (PubMed, Google Akademik, MedScape, NIH) nomogram çalışmalarının daha çok lenf nodu metastazı, maligniteyi ve nüksleri tahmin etmeye yönelik olduğu görülmüştür. Ancak bizim yaptığımız gibi tamamlayıcı tiroidektomiye tahmin etmeye yarayan risk faktörlerini ortaya koyan bir nomogram çalışması saptanmamıştır. Bu açıdan bizim çalışmamız bu konuda dünyada bir ilktir.

Çalışmamızda, lobektomi-istmektomi yapılan hastaların ameliyat öncesi tetkiklerinde hipoekoik ekojenite varlığı, heterojen ekojenite varlığı, kistik yapı varlığı, düzensiz kenar yapısı varlığı, intranodüler kanlanma varlığı, foliküler neoplazm veya şüphesi ve non-niagnostik veya benign histopatolojiyi prediktif faktörler olarak saptadık. Bu faktörleri kullanarak yaptığımız nomogramın AUC:0.81, spesifitesinin 0.79 ve sensitivitesinin 0.77 olduğu görüldü. Oluşturulan nomogram

başarılı oldu ve nesnel bir bakış açısı sağladı. Klinikte kullanımı klinisyenlere kolaylık sağlayacaktır.

7 SONUÇ

Tamamlayıcı tiroidektomiye etki eden bağımsız prediktif faktörler USG’de hipoekoik ekojenite, heterojen ekojenite, kistik yapı, düzensiz kenar yapısı, intranodüler kanlanma olması ve İİAB’de foliküler neoplazm veya şüphesi ve non-niagnostik veya benign histopatoloji olarak belirlendi. Bağımsız prediktif faktörleri kullanarak oluşturduğumuz nomograma göre hesaplanan risk oranı %38.6’dan düşük olması halinde tamamlayıcı tiroidektomi yapılma ihtimalinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Biz bu nomogramın lobektomi kararı verilirken pre-op kullanılmasının tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimini önemli ölçüde azaltacağını düşünüyoruz.

8 KISITLAMALAR

Çalışmamızın hasta sayısının görece olarak düşük olması ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle kısıtlamaları olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın geniş hasta serileri ile ve prospektif olarak tekrarlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

9 KAYNAKLAR

1. Ulusoy B. The Management of Thyroid Nodules. Turkish archives of otorhinolaryngology. 2015;53(4):173.
2. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. The lancet Diabetes & endocrinology. 2022;10(7):533-9.
3. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(9):2869-83.
4. Sakorafas GH. Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician - practical considerations. Surgical oncology. 2010;19(4):e130-9.
5. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(12):4434-40.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA: a cancer journal for clinicians. 2007;57(1):43-66.
7. Giuffrida D, Giuffrida R, Puliafito I, Vella V, Memeo L, Puglisi C, et al. Thyroidectomy as Treatment of Choice for Differentiated Thyroid Cancer. International journal of surgical oncology. 2019;2019:2715260.
8. Lohia S, Hanson M, Tuttle RM, Morris LGT. Active surveillance for patients with very low-risk thyroid cancer. Laryngoscope investigative otolaryngology. 2020;5(1):175-82.
9. Tian XJ, Wang ZL, Li G, Cao SJ, Cui HR, Li ZH, et al. Development and validation of a preoperative nomogram for predicting positive surgical margins after laparoscopic radical prostatectomy. Chinese medical journal. 2019;132(8):928-34.
10. Niazi AK, Kalra S, Irfan A, Islam A. Thyroidology over the ages. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2011;15(Suppl 2):S121-6.
11. Ashrafian H. Goiters in the Renaissance era: Multiple cases of thyroid autoimmunity and iodine deficiency. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2023;37(2):101748.
12. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the History of 'Thyroid Surgery'. The Indian journal of surgery. 2016;78(1):32-6.
13. Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. Annals of surgery. 1977;185(5):493-504.
14. Dubhashi SP, Subnis BM, Sindwani RD. Theodor e. Kocher. The Indian journal of surgery. 2013;75(5):383-4.
15. Chigot JP. [Theodor Emil Kocher, modern surgery pioneer]. Annales de chirurgie. 2000;125(9):884-92.
16. Connelly KJ, Park JJ, LaFranchi SH. History of the Thyroid. Hormone research in paediatrics. 2022;95(6):546-56.
17. Ginn SR, Vilensky JA. Experimental confirmation by Sir Victor Horsley of the relationship between thyroid gland dysfunction and myxedema. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2006;16(8):743-7.
18. Olson SE, Starling J, Chen H. Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy? Surgery. 2007;142(4):458-61; discussion 61-2.

19. Corso C, Gomez X, Sanabria A, Vega V, Dominguez LC, Osorio C. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for patients with follicular neoplasm. A cost-utility analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(8):837-42.
20. Barrio M, Czernin J, Yeh MW, Palma Diaz MF, Gupta P, Allen-Auerbach M, et al. The incidence of thyroid cancer in focal hypermetabolic thyroid lesions: an 18F-FDG PET/CT study in more than 6000 patients. *Nuclear medicine communications*. 2016;37(12):1290-6.
21. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyroid goiter with and without nodules--diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(29-30):506-15; quiz 16.
22. Unlu MT, Kostek M, Aygun N, Isgor A, Uludag M. Non-Toxic Multinodular Goiter: From Etiopathogenesis to Treatment. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*. 2022;56(1):21-40.
23. Ajarma KY, Al-Faouri AF, Al Ruhaibeh MK, Almbaidien FA, Nserat RT, Al-Shawabkeh AO, et al. The risk of thyroid carcinoma in multinodular goiter compared to solitary thyroid nodules: A retrospective analysis of 600 patients. *Medical journal, Armed Forces India*. 2020;76(1):23-9.
24. Kim SS, Kim IJ, Kim SJ, Lee JY, Bae YT, Jeon YK, et al. Incidental diffuse thyroid 18F-FDG uptake related to autoimmune thyroiditis may be a favorable prognostic factor in advanced breast cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(12):1855-62.
25. Kant R, Davis A, Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *American family physician*. 2020;102(5):298-304.
26. Deng Y, Li H, Wang M, Li N, Tian T, Wu Y, et al. Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017. *JAMA network open*. 2020;3(6):e208759.
27. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal*. 2017;6(5):225-37.
28. Durmus Y, Celik M, Bulbul BY, Ayturk S, Tastekin E, Can N, et al., editors. Complementary thyroidectomy in papillary thyroid cancer. *Endocrine Abstracts*; 2017: Bioscientifica.
29. Perigli G, Cianchi F, Giudici F, Russo E, Fiorenza G, Petrone L, et al. Thyroidectomy for Cancer: The Surgeon and the Parathyroid Glands Sparing. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(19).
30. Casaril A, Inama M, Impellizzeri H, Bacchion M, Creciun M, Moretto G. Thyroid follicular microcarcinoma. *Gland surgery*. 2020;9(Suppl 1):S54-s60.
31. Staubitz JI, Musholt PB, Musholt TJ. The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2019;33(4):101292.
32. Vargas-Pinto S, Romero Arenas MA. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *The Journal of surgical research*. 2019;242:244-51.
33. Ronen O, Cohen H, Sela E, Abu M. Differences in cytopathologist thyroid nodule malignancy rate. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2020;31(4):315-20.

34. Ibrahim B, Forest VI, Hier M, Mlynarek AM, Caglar D, Payne RJ. Completion thyroidectomy: predicting bilateral disease. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2015;44(1):23.
35. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, Busaidy NL, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Effect of Tumor Size and Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(8):982-90.
36. Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of Coexistent BRAF(V600E) and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(5):651-60.
37. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(10):1343-421.
38. Lytrivi M, Kyrilli A, Burniat A, Ruiz Patino M, Sokolow Y, Corvilain B. Thyroid lobectomy is an effective option for unilateral benign nodular disease. *Clinical endocrinology*. 2016;85(4):602-8.
39. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16 Suppl 1:1-43.
40. Lorenz K, Raffaelli M, Barczyński M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis-European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbeck's archives of surgery*. 2020;405(4):401-25.
41. Tuttle RM, Zhang L, Shaha A. A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2018;13(2):77-85.
42. Choi JB, Lee SG, Kim MJ, Kim TH, Ban EJ, Lee CR, et al. Oncologic outcomes in patients with 1-cm to 4-cm differentiated thyroid carcinoma according to extent of thyroidectomy. *Head & neck*. 2019;41(1):56-63.
43. Yip L, Stang MT, Carty SE. Thyroid carcinoma: the surgeon's perspective. *Radiologic clinics of North America*. 2011;49(3):463-71, vi.
44. Del Rio P, Loderer T, Giuffrida M, Cozzani F, Rossini M, Bonfili D, et al. Multifocality in patients treated for papillary Thyroid Carcinoma: a preliminary analysis of related risk factors. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2021;92(5):e2021017.
45. So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2015;8(2):174-8.
46. Abadin SS, Kaplan EL, Angelos P. Malpractice litigation after thyroid surgery: the role of recurrent laryngeal nerve injuries, 1989-2009. *Surgery*. 2010;148(4):718-22; discussion 22-3.

47. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery*. 2004;136(6):1107-15.
48. Bai B, Chen W. Protective Effects of Intraoperative Nerve Monitoring (IONM) for Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Thyroidectomy: Meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):7761.
49. Ozogul B, Akcay MN, Akcay G, Bulut OH. Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: a prospective study. *The Eurasian journal of medicine*. 2014;46(1):15-21.
50. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2017;14(5):587-95.
51. Borges AP, Antunes C, Caseiro-Alves F, Donato P. Analysis of 665 thyroid nodules using both EU-TIRADS and ACR TI-RADS classification systems. *Thyroid research*. 2023;16(1):12.
52. Hekimsoy İ, Öztürk E, Ertan Y, Orman MN, Kavukçu G, Özgen AG, et al. Diagnostic performance rates of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS based on histopathological evidence. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2021;27(4):511-8.
53. 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
54. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surgical pathology clinics*. 2019;12(4):865-81.
55. Göret CC, Göret NE, Özdemir ZT, Özkan EA, Doğan M, Yanık S, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy in non-thyroidal head and neck lesions: a retrospective study of 866 aspiration materials. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(8):8709-16.
56. Huang J, Shi H, Song M, Liang J, Zhang Z, Chen X, et al. Surgical Outcome and Malignant Risk Factors in Patients With Thyroid Nodule Classified as Bethesda Category III. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:686849.
57. Larsen LV, Egset AV, Holm C, Larsen SR, Nielsen SH, Bach J, et al. Thyroid fine-needle aspiration and The Bethesda Classification System. *Danish medical journal*. 2018;65(3).
58. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(11):1341-6.
59. Bochert MA, Kleinbaum LA, Sun LY, Burton FH. Molecular cloning and expression of Ehf, a new member of the ets transcription factor/oncoprotein gene family. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;246(1):176-81.
60. Zhang C, Li Y, Li J, Chen X. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(6):e19073.

61. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(3):0300060521996911.
62. Pardal-Refoyo JL, Ochoa-Sangrador C. Bilateral recurrent laryngeal nerve injury in total thyroidectomy with or without intraoperative neuromonitoring. Systematic review and meta-analysis. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2016;67(2):66-74.
63. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery*. 2009;146(4):554-8; discussion 8-60.
64. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2022;37(5):703-18.
65. Barbaro D, Basili G, Materazzi G. Total thyroidectomy vs. lobectomy in differentiated thyroid cancer: is there a reasonable size cut-off for decision? A narrative review. *Gland surgery*. 2021;10(7):2275-83.
66. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World journal of surgery*. 2011;35(1):111-21.
67. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World journal of surgery*. 2014;38(1):68-79.
68. Chan S, Karamali K, Kolodziejczyk A, Oikonomou G, Watkinson J, Paleri V, et al. Systematic Review of Recurrence Rate after Hemithyroidectomy for Low-Risk Well-Differentiated Thyroid Cancer. *European thyroid journal*. 2020;9(2):73-84.
69. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Lim J, Kwon JS, Vriens MR, Clark OH, et al. Frequency of High-Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(6):820-4.
70. Lodewijk L, Kluijfhout WP, Kist JW, Stegeman I, Plukker JT, Nieveen van Dijkum EJ, et al. Characteristics of contralateral carcinomas in patients with differentiated thyroid cancer larger than 1 cm. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401(3):365-73.
71. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol*. 1997;50(12):1005-9.
72. Guevara N, Lassalle S, Benaim G, Sadoul JL, Santini J, Hofman P. Role of frozen section analysis in nodular thyroid pathology. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2015;132(2):67-70.
73. Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland surgery*. 2019;8(Suppl 2):S112-s7.
74. Sternberg CN. Are nomograms better than currently available stage groupings for bladder cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3819-20.
75. Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3967-72.

76. Wang R, Tang Z, Wu Z, Xiao Y, Li J, Zhu J, et al. Construction and validation of nomograms to reduce completion thyroidectomy by predicting lymph node metastasis in low-risk papillary thyroid carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2023;49(8):1395-404.
77. Nixon IJ, Ganly I, Hann LE, Lin O, Yu C, Brandt S, et al. Nomogram for predicting malignancy in thyroid nodules using clinical, biochemical, ultrasonographic, and cytologic features. *Surgery*. 2010;148(6):1120-7; discussion 7-8.
78. Ge MH, Cao J, Wang JY, Huang YQ, Lan XB, Yu B, et al. Nomograms predicting disease-specific regional recurrence and distant recurrence of papillary thyroid carcinoma following partial or total thyroidectomy. *Medicine*. 2017;96(30):e7575.
79. Chen L, Zhang J, Meng L, Lai Y, Huang W. A new ultrasound nomogram for differentiating benign and malignant thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2019;90(2):351-9.