



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ VE
POST-TİROİDEKTOMİ HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARININ KORELASYONU VE
İNSİDENTAL MALİGNİTE ORANI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha Ülkü GÜZEL

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE
POST-TİROİDEKTOMİ HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARININ KORELASYONU VE
İNSİDENTAL MALİGNİTE ORANI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha Ülkü GÜZEL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan ÇALIŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

On yıla yakın bir süredir hayalini kurduğum bu kutsal mesleği yapabilecek konuma gelmemde emeği geçen, bana cerrahi sanatını öğreten başta bölüm başkanı Prof. Dr. Cumhuri Arıcı olmak üzere tüm kıymetli öğretim üyelerine, uzman abla ve abilerime,

Tezimin hazırlanması sürecinde bana büyük bir sabırla desteğini veren, cerrahi eğitimime büyük katkılar sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hasan ÇALIŞ'a,

Cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan, benden desteklerini esirgemeyen bütün kıdemlilerime ve eş kıdemlime,

Asistanlık sürecim boyunca keyifle çalıştığım, çoğu zaman kahrımı çeken bütün diğer çalışma arkadaşlarıma,

Bana henüz bir tıp fakültesi öğrencisi iken cerrahiyi sevdiren, bu güzel yola baş koymamı sağlayan mezun olduğum fakültenin değerli öğretim üyelerine,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde birlikte çalışabilme imkânı bulduğum tüm ameliyathane ve servis hemşirelerine ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Güzel ve Erdem ailelerinin bir ferdi olmakla her zaman gurur duymamı sağlayan, benden manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aile büyüklerime, hayatımı en güzel şekilde idame ettirebilmem için en zor şartlarda çalışıp, büyük fedakârlıklar yapan babam Erol Güzel'e, eğitim hayatım boyunca benimle sabahlayan, bana maddi-manevi her türlü desteği en güzel şekilde ve çoğu zaman tek başına veren annem Fatma Güzel'e, bazen yalnızca varlığından bile güç aldığım, sırdaşım, yoldaşım ve yol göstericim, her şeyim biricik ablam Ebru Esra Güzel'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Genel Anatomisi	3
2.2. Tiroid Bezi Vaskülaritesi	4
2.3. Tiroid Bez Lenfatikleri	6
2.4. Tiroid Bezi İnervasyonu	7
2.5. Tiroid Bezi Embriyolojisi	14
2.6. Tiroid Bezi Histolojisi	15
2.7. Tiroid Bezi Fizyolojisi	15
2.8. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım	17
2.8.1. Tiroid Nodüllerinin Sitopatolojik Sınıflaması	25
2.9. Tiroid Neoplazilerine Yaklaşım	28
2.10. Tiroidin Folliküler Hücre Kaynaklı Benign Tümörleri	30
2.11. Tiroidin Folliküler Hücre Kaynaklı Düşük Riskli Neoplazileri	31
2.11.1. Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Tümörü (NIFT-P)	32
2.11.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri (MPB/UMP)	32
2.11.3. Hyalinize Trabeküler Tümör (HTT)	33
2.12. Tiroidin Folliküler Hücre Kaynaklı Malign Tümörleri	33
2.12.1. Folliküler Tiroid Kanseri	34
2.12.2. İnvaziv Enkapsüle Folliküler Varyantlı Papiller Karsinom (PTK- İEFV/FVPTC)	35
2.12.3. Papiller Tiroid Karsinomu	35
2.12.4. Tiroidin Onkositik Karsinomu	38
2.12.5. Foliküler Hücre Kökenli Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu	39

2.12.6. Anaplastik Tiroid Karsinomu (ATK)	40
2.13. Tiroidin C Hücre Kökenli Karsinomu	41
2.13.1. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK)	41
2.14. Medüller ve Folliküler Hücre Kaynaklı Mikst Karsinomlar	42
2.15. Tiroidin Tükürük Bezi Benzeri Karsinomu	42
2.16. Belirsiz Histogenetikli Tiroid Tümörleri	42
2.17. Tiroidin Timik Tümörleri	42
2.18. Embriyonal Tiroid Neoplazileri	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. ÖZET	70
8. ABSTRACT	72
9. KAYNAKLAR	74
10. EKLER	83
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı	83

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Atrial Fibrilasyon
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATA	Amerikan Tiroid Birliği
ATİ	Anti Tiroid İlaç
ATK	Anaplastik Tiroid Karsinomu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
FA	Foliküler Adenom
FNH	Foliküler Nodüler Hastalık
FTK	Foliküler Tiroid Karsinomu
HTT	Hyalinize trabeküler tümör
LT4	Levotiroksin
mm	Milimetre
MNG	Multinodüler Guatr
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	Medüller Tiroid Karsinomu
N	Nervus
NIFT-P	Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid tümörü
OA	Onkositik Adenom
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTH	Paratiroid Hormonu
PTK	Papiller Tiroid Karsinomu
PTK-İEFV	İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyantlı Papiller Tiroid Karsinomu

RLS	Rekürren Laringeal Sinir
SLS	Süperior Laringeal Sinir
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
TFT	Tiroid Fonksiyon Testleri
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TRH	Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
USG	Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. EU-TIRADS Sınıflaması	18
2.2. K-TIRADS Sınıflaması	19
2.3. ACR TIRADS Sınıflaması	20
2.4. EU-TIRADS Algoritması	21
2.5. ACE/ATA Kılavuzları	22
2.6. Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri	24
2.7. Bethesda 2023 Sınıflaması	28
2.8. WHO 2022 Tiroid Neoplazileri Sınıflaması	29
4.1. Çalışma popülasyonunun komorbidite oranları	45
4.2. Biyopsi alınan nodüllerin yerleşim yerleri	48
4.3. Biyopsi alınan ilk nodülün preoperatif Bethesda sonuçları ve postoperatif histopatolojileri	49
4.4. Biyopsi alınan ikinci nodülün preoperatif Bethesda sonuçları ve postoperatif histopatolojileri	52
4.5. Biyopsi alınmayan insidental nodüllerin radyolojik olarak yerleşim yerleri	54
4.6. Biyopsi alınmayan insidental nodüllerin patoloji sonuçları	55
4.7. Yaş gruplarına göre TFT değerleri dağılımı	59
4.8. Yaş gruplarına göre soygeçmiş, uygulanan cerrahi yöntem, sternotomi, mortalite karşılaştırması	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid bezi arteriyel yapıları	5
2.2. Tiroid bezi venöz yapıları	6
2.3. Cernea Sınıflaması	8
2.4. Rekürren larengeal sinir, trakea, özofagus ve tiroid arter ilişkisi	9
2.5. RLS'nin trakeaözefagial oluk ile anatomik varyasyonları	10
2.6. RLS'nin Berry ligamanı ile olan ilişkisi	10
2.7. Uluslararası RLS Anatomik Sınıflaması	11

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzunun yaptığı tanımlamaya göre; tiroid nodülleri, tiroid parankiminden radyolojik olarak farklı olan ayrılmış lezyonlardır (1). Tiroid bezinde en sık görülen hastalık tipidir (2).

Epidemiyolojik çalışmalar iyot eksikliği olmayan bölgelerde palpable nodüllerin yaygınlığının kadınlarda %5, erkeklerde %1 olduğunu belirtmektedir (1).

Tiroid nodüllerinin saptanmasında öncelikli olarak fizik muayene kullanılsa da altın standart ultrasonografi (USG) ile görüntülemidir. Randomize seçilmiş bir popülasyonda USG ile yapılan değerlendirmede saptanan insidental tiroid nodülü %19-68 arası olarak görülmektedir. İnsidental tiroid nodülleri kadınlarda ve ileri yaş popülasyonda daha sık görülmektedir (3). İnsidental nodüller bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile de tespit edilebilmektedir.

Saptanan tiroid nodüllerinde kanser oranı %7-15 arası olup saptanan tiroid nodülünde öncelikli olarak yapılması gereken değerlendirme nodülün malignitesidir (4). Tiroid nodülünün benign veya malign oluşunu değerlendirmedeki en etkili yöntem USG eşliğinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon (TİİAB) biyopsisidir. USG’de görülen nodül çevresinde uniform halo, avasküler nodül, kistik yapıda nodül çoğunlukla benign patolojiler düşündüren bulgulardır (5). Öte yandan nodülde mikrokalsifikasyon görülmesi, nodülün tiroid marjinin ilerisine uzanması, hipoekoik görünüm, transvers planda daha uzun görünüme sahip olması malignite için spesifik bulgulardır (5). Nodül etrafında halo olmaması, irregüler marjin, solid nodül, artmış santral vaskülarite spesifik olmamakla birlikte malignite düşündürebilecek USG bulgularıdır (5).

Tiroid sitopatolojilerinin endokrinologlar, patologlar ve cerrahlar tarafından ortak şekilde değerlendirilebilmesi için 2007 yılında Bethesda sınıflaması geliştirilmiştir. Sınıflama, son olarak 2023 yılında güncellenmiş olup Bethesda 2023 sınıflaması nodüllerin sitopatolojisinden yola çıkarak malignite riskini belirlemek için kullanılmaktadır.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde multidisipliner endokrinoloji konseyinde değerlendirilerek cerrahi kararı verilen ve opere edilen, preoperatif dönemde çeşitli nedenlerle TİİAB uygulanan hastaların preoperatif sitopatolojilerinin postoperatif histopatolojiler ile korelasyonu ve yapılan USG'de biyopsi alınmayan nodüllerin malignite oranının değerlendirilmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Genel Anatomisi

Tiroid bezi boynun orta hattında, anterior kesiminde yer alan, strep kasların posteriorunda lokalize, tiroid kartilaj üzerinde yerleşim gösteren bir endokrin organdır. C5-T1 vertebralar arasında uzanım göstermektedir (6). Süperiorde tiroid kartilajın orta kesimine kadar uzanabilmekte olup inferiorde 6.trakeal halkaya uzanım göstermektedir. Lateralde ise karotis kılıfı ve sternocleidomastoid kaslara komşudur (7). Tiroid bezi ortalama 20 gram ağırlığında olup kişinin cinsiyeti, ağırlığı, yaşı, beslenme durumu, iodine alımı gibi faktörlerle değişkenlik göstermektedir. Tiroid bezi birbirine isthmus ile bağlı sağ ve sol olmak üzere iki ayrı lobdan oluşmaktadır. Normalde tiroglossal duktus atrofiye uğrar ancak ince bir fibröz bant olarak kalır. İnsanların %50'sinde tiroglossal duktusun distali isthmustan yukarı doğru çıkan piramidal lob olarak devam eder. Özellikle tiroid kanserlerinde nüksler açısından piramidal lobun eksizyonu önem arz etmektedir (6). Tiroid bezinin gerçek, anatomik kapsül ve yalancı, cerrahi kapsül olmak üzere 2 adet kapsülü bulunmaktadır. Anatomik kapsül tiroid bezinin saran, tiroid bezine doğru septasyon göstererek pseudolobülleri oluşturan kapsüldür. Cerrahi kapsül ise anatomik kapsülün dışında bulunur, derin servikal fasyanın uzantısıdır. Bu kapsülün yoğunlaşarak oluşturduğu ligaman Berry Ligamanı veya lateral asıcı (lateral suspensory) ligaman olarak adlandırılır. Bu ligaman tiroid loblarını trakeaya bağlayan güçlü bir ligamandır ve larenksin yutkunmayla oluşan hareketiyle tiroid bezinin de hareket etmesine neden olur. İnferior laringeal sinir, bu ligamana çok yakın seyretmektedir. Ligamanın sert olması, diseksiyonunun zor olması ve inferior laringeal sinire yakın seyretmesi nedeniyle cerrahi operasyonlar sırasında sinir yaralanması en sık bu noktada yaşanmaktadır (8).

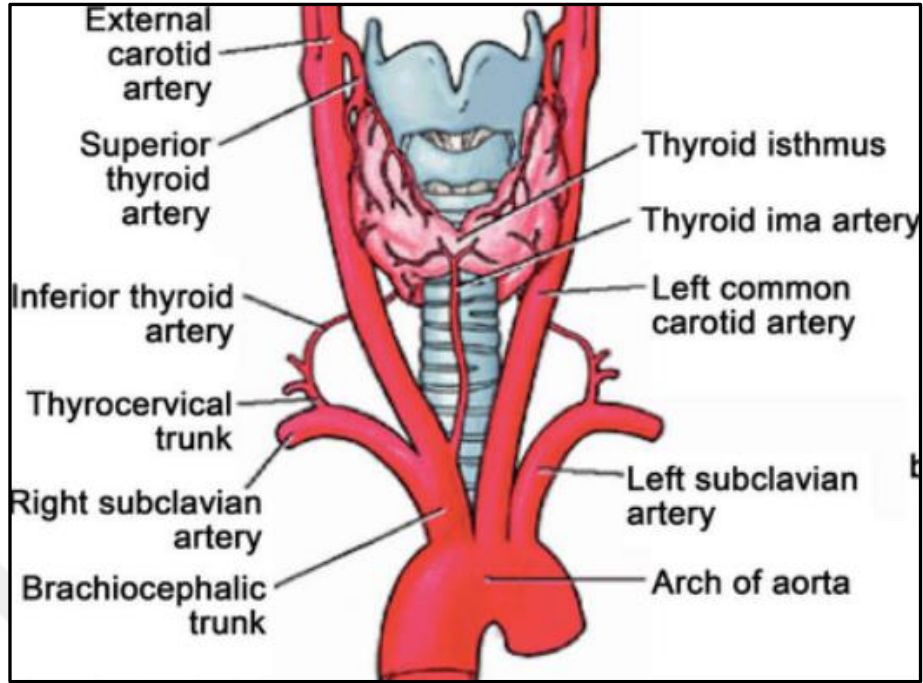
2.2. Tiroid Bezi Vaskülaritesi

Tiroid bezi yoğun kanlanması olan bir endokrin organdır.

Arteriel beslenme, inferior ve süperior tiroid arterlerden sağlanmaktadır. Bu arterler ipsilateral ve kollateral olarak birbirleri ile anastomoz yapmaktadırlar. Süperior tiroid arter, eksternal karotis arterin ilk dalıdır, sağ ve sol süperior tiroid arterler kendi taraflarındaki eksternal karotis arterden dallanır. Bu dallar tiroid kartilajın süperior boynuzu seviyesinden çıkar. Süperior tiroid arter; anterior, inferior ve orta hat doğrultularında ilerler ve sternotiroid kasın arkasından tiroidin üst polüne ulaşır. Ardından dallanarak tiroid bezinin dorsal yüzeyinden aşağıya doğru ilerler. Yüzeyel dal ise strep kaslar boyunca uzanarak strep kasları besler. Bu yüzeyel dal krikotiroid dalını vererek isthmus, varsa piramidal lob ve lateral lobların iç yüzeylerini besler (9). Süperior tiroid arter, süperior laringeal sinir ile paralel seyir alır. Arter bağlanırken olabilecek sinir hasarları disfoniye sebep olabilmektedir (10).

İnferior tiroid arterler her iki tarafta genellikle subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkuslardan dallanmaktadırlar. Ancak kişilerin %15'inde direkt subklavian arterden çıkabilmektedirler. Inferior tiroid arter, trunkustan çıktıktan sonra süperiora doğru uzanım gösterir. Ardından mediale yönelerek eksternal karotis arteri çaprazlayarak ilerler. Inferior tiroid arter seyrine trakeoözefagial oluktan içeri girerek devam eder, rekürren laringeal siniri çaprazlamasının ardından tiroid parankimine ilerler (11).

Toplumun %1-4'ü arasında tiroidin 3. arteri olan ima arteri bulunur. Aortik ark ya da innominate arterden kaynaklanır ve tiroidin inferiorundan isthmusa doğru ilerler (11).

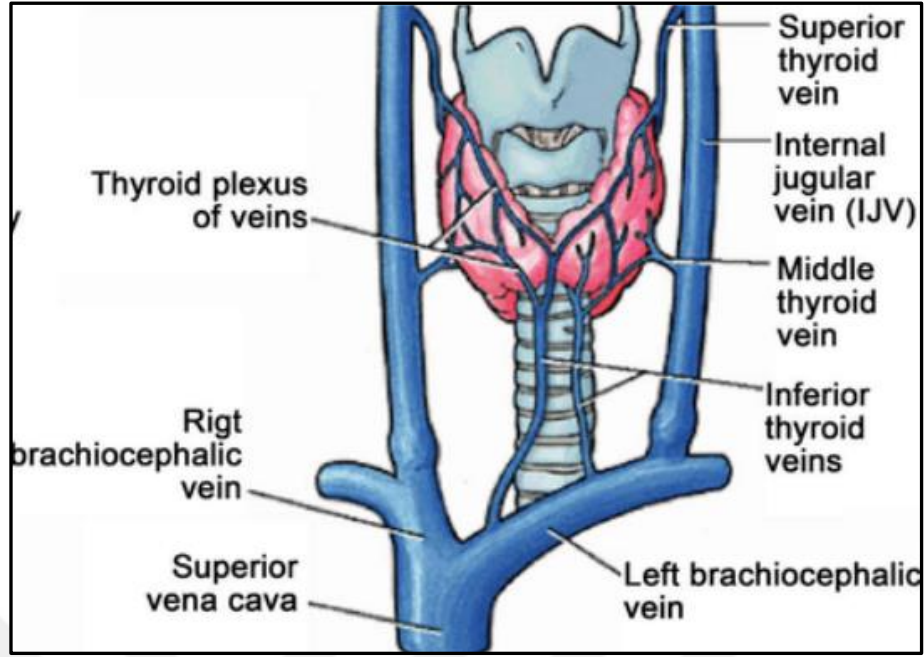


Şekil 2.1. Tiroid bezi arteriyel yapıları (Arrangoiz R, et al. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 7, 160-188, 2018)

Tiroid bezi süperior, middle ve inferior tiroid venler ile drene olmaktadır. Krikotiroid ven ve süperior laringeal ven; süperior tiroid veni oluşturan ana venlerdir. Tiroid bezinin her iki lobda üst polleri bu vene drene olmaktadır. Süperior tiroid ven çoğunlukla aynı taraftaki internal juguler vene drene olurken bazen kommün fasial vene de drene olabilmektedir (9).

Middle tiroid ven bu venler arasında en kısa olan ven olup tiroid bezinin lateral kısmını drene eder. Kommün karotis arteri çaprazlayarak internal juguler vene drene olur (9).

İnferior tiroid ven; isthmus ve her iki lobun inferior kısmını drene eder. Sağ ve sol inferior tiroid venler genellikle ipsilateral brakiosefalik venlere drene olurlar. Bazen venler birleşip ima venini oluşturarak sol brakiosefalik vene de drene olabilir (9).



Şekil 2.2. Tiroid bezi venöz yapıları (Arrangoiz R, et al. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 7, 160-188, 2018)

Bazen inferior ve middle tiroid venin arasında bulunan ve internal juguler vene drene olan Kocher ven'i isimli 4. ven bulunabilmektedir (12).

2.3. Tiroid Bez Lenfatikleri

Tiroid bezi lenfatik drenajı 5 ana bölümden oluşur: median süperior drenaj, median inferior drenaj, sağ ve sol lateral drenajlar ve posterior drenaj.

Median süperior drenaj hattında bulunan lenfatik kanallar digastrik lenf nodlarına açılmaktadır. Bazı durumlarda ise isthmusun üstünde bulunan Delphian lenf noduna (pre-laringeal lenf nodu) dökülür.

Median inferior drenaj, pretrakeal ve brakiosefalik lenf nodlarına açılmaktadır.

Sağ ve sol lateral drenaj hatları süperiorda süperior tiroid arter, inferiorda inferior tiroid arterle birlikte seyrederek ve bu seyir sonunda internal juguler ven çevresindeki lenf nodlarına açılırlar.

Posterior drenaj kanalları ise retrofaringeal lenf nodlarına açılmaktadırlar (10).

Delphian lenf nodu (krikotiroid lenf nodu veya prelaringeal lenf nodu) tiroid isthmusu üzerinde tiroid kartilaj ile krikoid kartilaj arasında yerleşimlidir. Her iki lobun üst polleri ve anterior bölümlerinin lenfatik drenajları ile isthmusun lenfatik drenajını sağlar (13). Delphian lenf nodu akımı 2 ana yoldan drene olur. Bunlardan biri pretrakeal, mediastinal ve supraklavikular lenf nodu grupları, diğeri paratrakeal ve alt juguler (level IV) lenf nodları grubudur (14).

2.4. Tiroid Bezi İnervasyonu

Tiroid bezi inervasyonu otonom sinir sistemi üzerinden gerçekleşmektedir. Parasempatik inervasyon, nervus vagus (n.vagus) üzerinden olurken sempatik inervasyonunu servikal zincirin süperior, middle ve inferior ganglionları sağlar (11).

Süperior laringeal sinir (SLS) ve rekürren laringeal sinir [(RLS) inferior laringeal sinir] tiroid bezini inerve etmemektedir. Ancak anatomik yerleşimleri nedeniyle tiroid bezi cerrahilerinde önem teşkil etmektedirler.

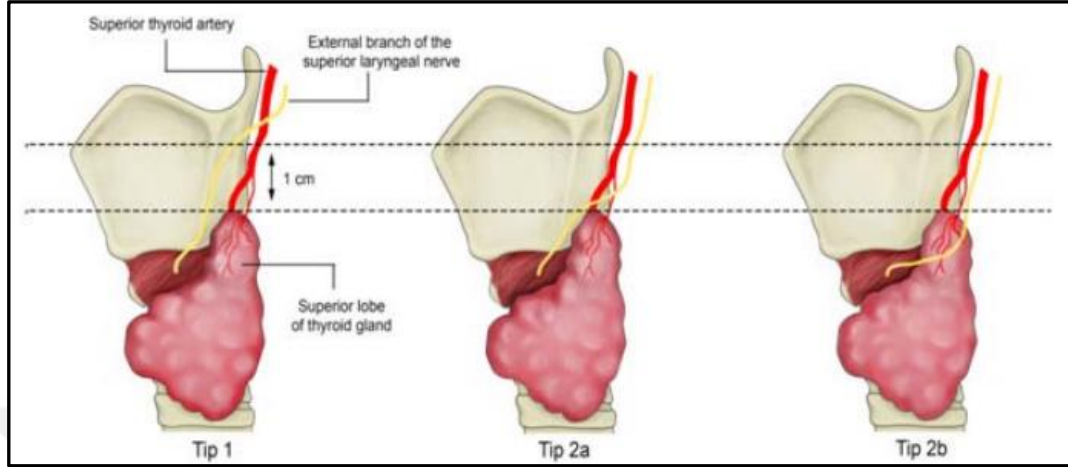
Süperior laringeal sinir n. vagus'tan kafa tabanında köken almaktadır ve internal karotis arterin seyri boyunca ilerleyerek hyoid kemik seviyesinde 2 dala ayrılır. İnternal dal; supraglottik larinksin duyuşal inervasyonunu sağlar. Süperior laringeal arter ile birlikte tirohyoid membranı delerek larinkse doğru ilerler. Yaralanma gelişmesi halinde kişide aspirasyon gelişmesi riski oluşur.

Eksternal dal; süperior tiroid vaskülerleri ile birlikte aşağıya doğru uzanarak süperior pol çevresine ilerler. Vokal kordları tek gerici kası olan krikotiroid kasın motor inervasyonunu sağlar. Eksternal dal; süperior sınırı strep kasların tiroid kartilaja bağlandığı nokta, medial sınırı orta hat, lateral sınırı tiroid bezinin üst polü ve süperior tiroid damarları olan Joll üçgeninin tabanında yer almaktadır. Bu üçgen eksternal dalın lokalizasyonu açısından önem taşımaktadır (6).

Cernea ve arkadaşları süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile süperior vasküler yapılar arasındaki anatomik ilişkiyi klasifiye etmiştir. Bu klasifikasyona göre;

- Tip 1: Eksternal dal süperior tiroid arter ve veni tiroid üst sınırının 1 cm veya üstünden çaprazlar.
- Tip 2a: Sinir, vasküler yapıları tiroid üst sınırının <1 cm üstünden çaprazlar.

-Tip 2b: Sinir, vasküler yapıları tiroid bezi süperior polünün üst sınırının altından çaprazlar.



Şekil 2.3. Cernea Sınıflaması (Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York (NY): McGraw-Hill, 2005; p. 1395-1470)

Cernea tip 2b en sık görülen anatomik tip olup süperior laringeal sinirin yaralanma ihtimalinin en fazla olduğu alt tiptir (15).

Süperior laringeal sinirin eksternal dalının yaralanması halinde aynı taraftaki krikotiroid kasta hareket kısıtlılığı gelişir, buna bağlı olarak kişinin sesinin fonasyonu ve projeksiyonu bozulur ve uzun konuşmalarda ses yorgunluğu gelişebilir (6).

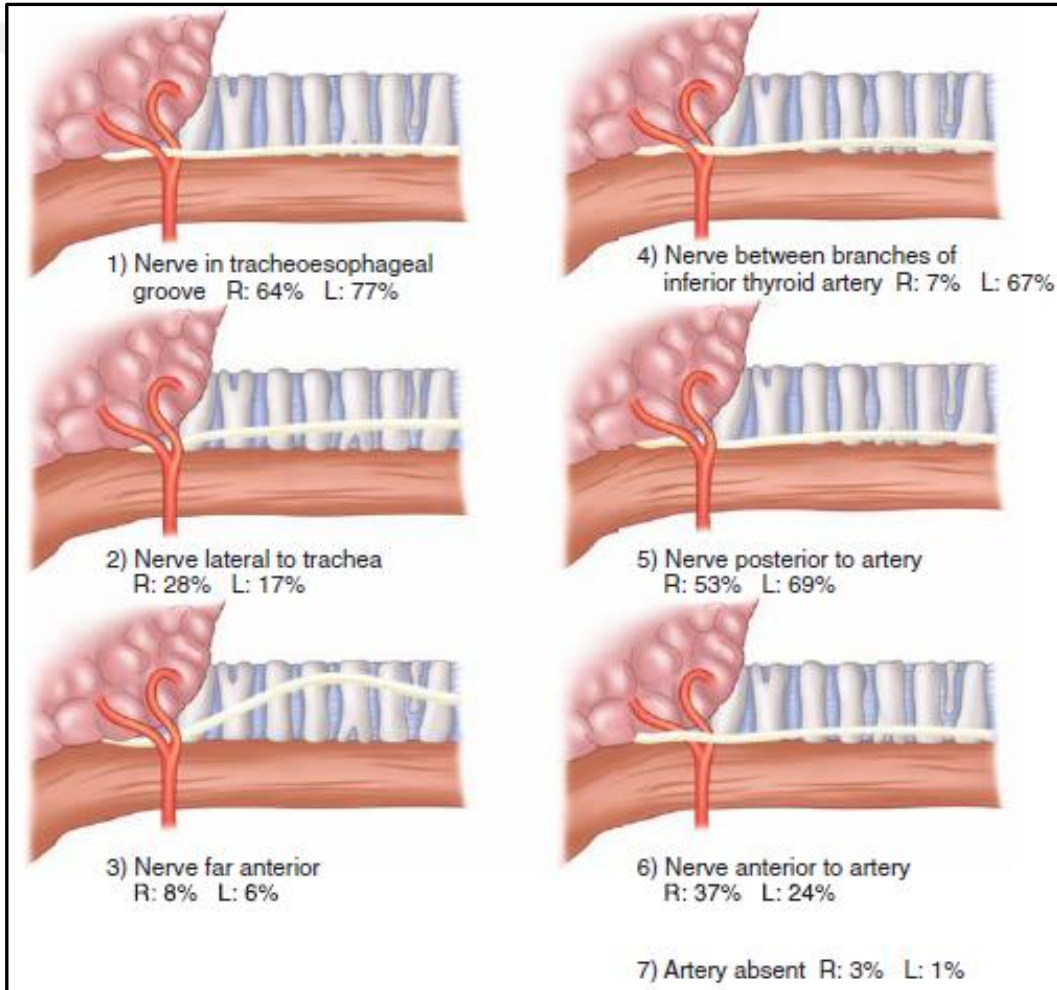
Rekürren laringeal sinir; her iki tarafta n.vagus'tan dallanır. Duyusal dalı vokal kordların altındaki laringeal boşluğu inerve ederken motor dalı krikotiroid kas dışında larinksin bütün intrinsik kaslarını inerve eder. Ayrıca larinkse girmeden önce inferiorfaringeal konstrüktör kaslara ve krikofaringeal kaslara dallar verir (10).

Sol RLS, n.vagusun toraks içinde arkus aortayla kesiştiği noktadan köken alırken; sağ RLS, sağ subklavian arterin önünden, boyun kökünden dallanır. Sağ RLS, subklavian arterin etrafından dönerken; sol RLS, aortik ark etrafından döner. Hem sağda hem solda yukarı doğru seyir göstererek trakeaözefagial oluktan larinkse girer. Bu giriş sırasında Berry ligamanının medialinden, lateralinden ya da içinden geçebilirler. Sinirin trakeaözefagial oluktan girişi ve inferior tiroid arterle

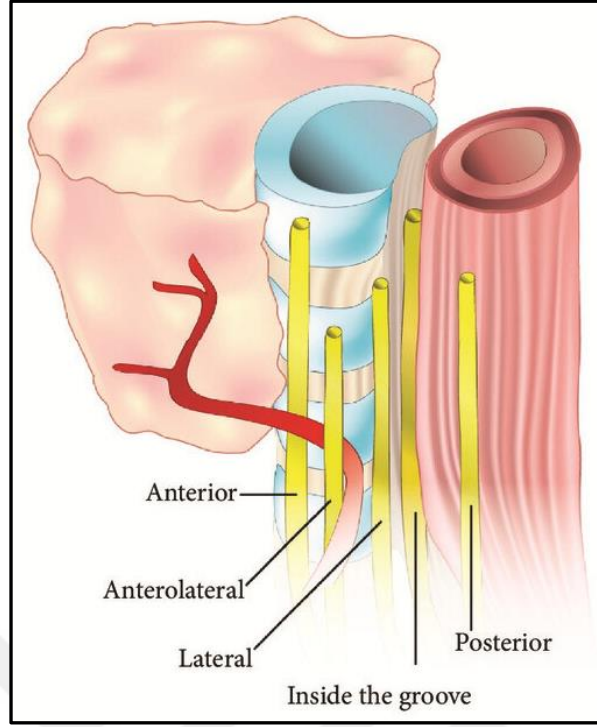
ilişkisinin çeşitli anatomik varyasyonları mevcuttur. Sinir en sık trakeaözefagial olukta seyrederek larinkse girer.

RLS'nin inferior tiroid arterle olan ilişkisi 3 grup olarak değerlendirilebilir. RLS'nin %6,5 oranında inferior tiroid arterin dalları arasından, %61,5 oranında inferior tiroid arterin arkasından ve %32,5 oranında inferior tiroid arterinin anteriorunda geçtiği bildirilmiştir (16). Sağda ve solda inferior tiroid arterin bulunmaması varyasyonları da mevcuttur (6).

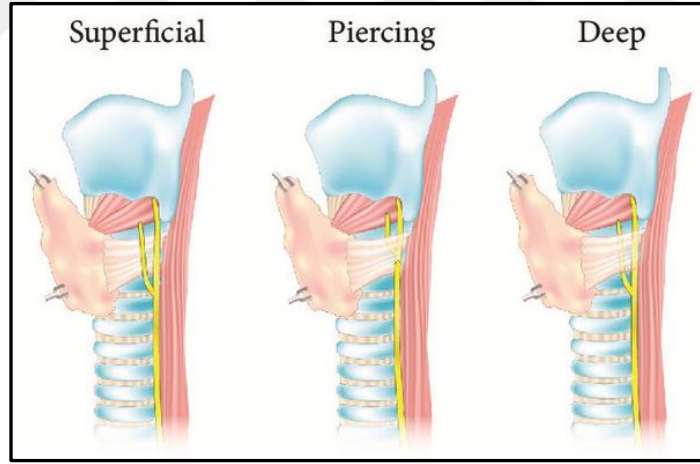
RLS en sık trakeaözefagial oluktan, daha az oranda trakeanın lateralinden, en az ihtimalle de trakeanın anterolateralinden geçer (6).



Şekil 2.4. Rekürren larengeal sinir, trakea, özofagus ve tiroid arter ilişkisi (6)



Şekil 2.5. RLS'in trakeaözefagial oluk ile anatomik varyasyonları (17)



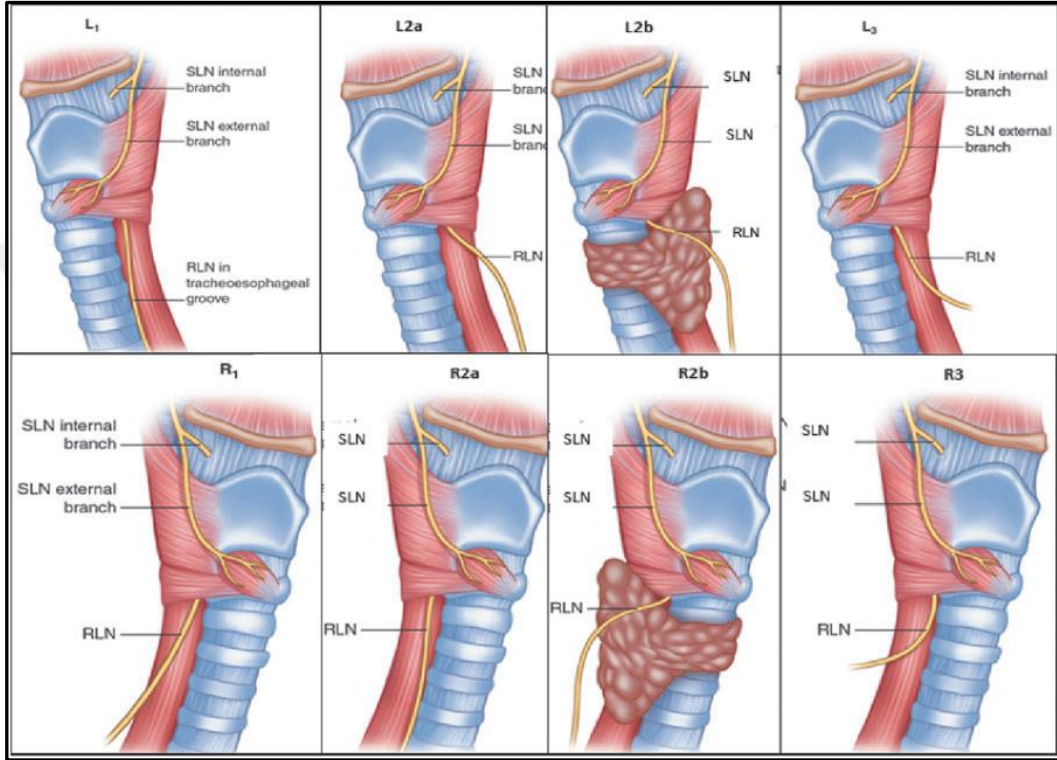
Şekil 2.6. RLS'in Berry ligamanı ile olan ilişkisi (17)

RLS, Berry ligamanının üzerinden geçebilmektedir. Bu varyasyon yaklaşık %78,2 oranında görülmektedir. %14,8 oranında RLS, Berry ligamanının altından geçmektedir. %7 oranında ise Berry ligamanının içinden geçerek ilerlediği görülmüştür (17).

RLS'in tespit edilmesini kolaylaştıran bazı anatomik yapılar tanımlanmıştır. Beahrs üçgeni (Riddle üçgeni) bu yapılardan biri olup medial sınırını RLS, lateral sınırını komün karotis arteri, süperior sınırını inferior tiroid arter oluşturur. Diğer

anatomik yapı Lore üçgeni olup bu üçgenin medial sınırında trakea, lateral sınırında retrakte strep kaslar ve süperior sınırında tiroid bezinin üst polü bulunur (17).

Uluslararası RLS Anatomik Sınıflama Sistemi 2015 yılında yeni bir sınıflama sunmuştur. Bu sınıflamada sağ ve sol sinirin seyri ve anatomik anomalileri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.



Şekil 2.7 Uluslararası RLS Anatomik Sınıflaması (Liddy W, et al. Varied RLN Course is Associated with Increased Risk of Nerve Dysfunction during Thyroidectomy: Results of the Surgical Anatomy of the RLN in Thyroid Surgery (SAR) Study, an International Multicenter Prospective Anatomic and Electrophysiologic Study of 1000 Monitored Nerves at Risk from the International Neural Monitoring Study Group (INMSG). Thyroid, 2021 31. 10.1089/thy.2021.0155.)

Normal Seyir

L1 ve R1, her iki sinirin normal anatomik seyrini göstermektedir.

L1; RLN, trakeaözefagial oluk boyunca paralel ya da 30 dereceden daha az bir açıyla seyreder.

R1; RLN, trakeaözefagial oluğa 15–45 derecelik bir açıyla ilerler.

Edinsel Varyasyonlar

Lateral Yer Değiştirme (L2a): Sinir, trakeaözefagial oluğun lateralinde yer alır.

Medial Yer Değiştirme (R2a): Sinir, trakeaözefagial oluğun medialinde yer alır.

Ventral Yer Değiştirme (L2b ve R2b): Sinir, trakeaözefagial oluğa göre ventralde yer alır.

Embriyolojik Varyasyonlar

R3 ve L3, non-rekürren sinirin seyrini göstermektedir (18).

Ansa Galeni; süperior laringeal sinirin internal dalı ile rekürren laringeal sinirin bir dalının anastomozudur. Bu anastomoza genellikle rekürren laringeal sinirin posterior dalı dahil olmaktadır, ancak anterior dalı da dahil olabilir. Bu anastomoz endolaringeal yapıların aksesuar motor inervasyonunu ve duysal inervasyonunu sağlar (10).

Aritenoid pleksus, süperior laringeal sinirin internal dalının dorsal dalı ile rekürren laringeal sinirin ventral dalı arasındaki anastomozdur. Krikoid anastomoz, aritenoid pleksusun süperior dalı ile rekürren laringeal sinirin inferior dalı arasındaki anastomozdur. Subglottis'in mukozasına dallar vermektedir. Tiroaritenoid anastomoz, süperior laringeal sinirin internal dalının ventral dalı ile rekürren laringeal sinirin çıkan dalları arasındaki anastomozdur. Tiroaritenoid kasın süperfasyal yüzünü inerve eder. Foramen tiroideum anastomozu, süperior laringeal sinirin internal ve eksternal dalları arasındaki anastomozdur. Krikotiroid anastomoz ise süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile rekürren laringeal sinir arasındaki anastomozdur (15).

Non rekürren sinir sağda %0,5-1 oranında görülebilir, solda görülmesi çok nadirdir. Bu durum embriyolojik gelişimdeki vasküler anomaliler ve anatomik varyasyonlarla ilişkilidir. Sağda vasküler anomali görülme ihtimali sola göre daha fazladır. Sağda “arteria lusoria” adı verilen, %0,5’ten de az görülen sağ subklavian arterin, brakiosefalik kök yerine sol arkus aortadan çıkmasıyla sonuçlanan vasküler anatomi mevcuttur. Aynı zamanda innominate arter yokluğunda da sağda non rekürren sinir görülebilir. Bu anomalide RLS, sağda non-rekürren olarak görülür ve özefagus arkasından seyir gösterir. Solda non rekürren sinirin görülebilmesi için genellikle situs invertus, aberran subklavyen arter ve sol duktus arteriyozusun

yokluğu gibi konjenital anomalilerin olması beklenir. Arkus aortanın sağda olması durumunda diğer majör vasküler anomalilerin de eşlik etmesi beklenen bir durumdur.

Sol rekürren laringeal sinir, arkus aortanın ligamentum arteriosumunun çevresinden dönmesi nedeniyle sağa göre daha uzun seyirlidir. Trakeaözefagial olukta daha uzun seyir gösterir. Sağ rekürren laringeal sinir, sola göre daha oblik bir seyir izler. Bu nedenlerle sol rekürren laringeal sinirin yaralanma ihtimali sağa oranla daha fazladır (10).

Tek taraflı RLS yaralanmasında aynı taraftaki vokal kordda paralizi gelişir. Paralizi sonrası vokal kord, paramedian veya abdüksiyon pozisyonuna gelir. Paramedian pozisyona gelmesi sonucu sese zayıflama olurken abdüksiyon pozisyonunda ses boğuklaşır ve etkili öksürme gerçekleştirilemez.

Her iki tarafta RLS yaralanması sonrası her iki vokal kordda paralizi meydana gelirse havayolu kapanabilir, acil trakeostomi ihtiyacı gelişebilir ve ses kaybı olabilir. Eğer her iki vokal kordda abdüksiyon pozisyonuna gelirse hava akışı sağlanır ancak etkili öksürme gerçekleştiremeyeceği için aspirasyon riski ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu riski gelişir (6).

Zuckermandl tüberkülü, RLS'in seyri açısından önem arz eden bir anatomik yapıdır. Tiroid posterior sınırının kalınlaşması ile oluşan bir çıkıntı olarak tanımlanabilir. İnferior laringeal sinir, bu tüberkülün posteriorundan geçmekte olup sinirin lokalizasyonu açısından önemli bir noktadır (6). Tiroidektomi yapılan hastaların yaklaşık %63-80'inde görüldüğü bildirilmiştir. Pelizzo ve ark. anatomik olarak bu yapıyı 4 farklı şekilde sınıflandırmışlardır. Bu sınıflama;

- Grade 0: Fark edilemeyen
- Grade 1: Tiroid lobunun lateral kenarında kalınlaşma
- Grade 2: Kalınlığı 1 cm'den az
- Grade 3: Kalınlığı 1 cm'den fazla şeklindedir (19).

2.5. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyolojik dönemde gelişen ilk endokrinolojik organdır. Tiroid bezi primitif foregut ve nöral krest'ten oluşur, primitif foregut oluşumu 3. hafta civarında yaklaşık 24. günde başlar, 11. haftaya kadar gelişimi devam eder. Tiroid bezi ilk olarak faringeal tabanın median yüzünde bulunan endoderm hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim yeri foramen çekum olarak adlandırılır.

Gebeliğin yaklaşık 5. haftasında orta hatta aşağıya doğru hyoid kemiğe ve laringeal kıkırdağa iner. Bu iniş sırasında tiroid bezi tomurcuğu tiroglossal kanal isimli bir tüp ile foramen çekuma bağlı kalır. Gebeliğin 8. haftasında kanal kapanır.

Tiroid bezi tomurcuğu, orta hattan inerken genişleme, bifurkasyon ve lobulasyon gösterir.

Embriyolojik gelişimin erken döneminde bezin içi boştur, daha sonra solid hale gelerek tiroidin folliküler elemanları oluşmaya başlar. Tiroid dokusu gestasyonun yaklaşık 7. haftasında son pozisyonuna ulaşır.

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi sırasında oluşan bazı konjenital anomaliler mevcuttur. Tiroglossal kanalın gebeliğin 8. haftasında kapanması beklenir. Ancak nadiren de olsa kanal kapanma göstermez ve tiroglossal kanal kisti olarak adlandırılan konjenital anomali oluşur. Tiroglossal kanal kisti anomalisinde düzgün sınırlı dilin protrüzyonu ile hareket eden boyun kitlesi görülür. Tiroglossal kanal kistlerinin yaklaşık %20'sinde heterotropik tiroid dokusu mevcuttur.

Lingual tiroid, medyan tiroid yaprağının hyoid kemik ve larinkse doğru inişindeki yetersizliğe bağlı gelişir. Lingual tiroid anomalisi bulunan hastalarda sıklıkla hipotiroidizm görülür. Medikal tedavide tiroid uyarıcı hormon (TSH) baskılanması için tiroid hormon replasmanı yapılabilir. Radyoaktif iyot ablasyonu bir başka tedavi yöntemidir. Lingual tiroide sekonder disfaji, hava yolu tıkanıklığı, kanama gibi durumlarda cerrahi eksizyon gerekli olabilir.

Ektopik tiroid dokusu, bir başka konjenital anomalidir. Ektopik doku santral ve lateral boyun kompartmanları veya toraks içinde görülebilir.

Tiroglossal kanal kapanıp atrofiye olsa da bazen fibröz bir bant şeklinde kalabilir. Bu fibröz bant normalde palpable değildir ancak diffüz nodüler guatr gibi tiroid hipertrofisi izlenen hastalıklarda büyüyerek palpable olabilir (6).

2.6. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi, tiroid bezi içinde septasyonlar yaparak tiroid bezini lobüllere ayıran ince, dens yapıda bir kapsül ile sarılıdır. Her lobül 20-40 arasında follikül içerir, her follikül kuboidal epitelyal hücreler ve kolloidal maddeden oluşur. Kolloidler sentezlenen tiroid hormonlarının depolanmasını sağlar. Kolloidin ana elemanı tiroid hormonlarını içeren tiroglobulin isimli büyük bir glikoproteindir (6).

Tiroid bezinde folliküler ve parafolliküler hücreler mevcuttur. Folliküler hücreler tiroid hormonu sentezini sağlayan kuboidal hücrelerdir.

Parafolliküler hücreler (clear cell- c hücreleri) bazal folliküler membran üzerinde bulunan oval veya elipsoid şekilli hücrelerdir. Kalsitonin hormonu üretiminden sorumludurlar (21).

2.7. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi; metabolizma hızını belirgin arttıran tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Bu hormonların salgısını ön hipofiz bezinden salgılanan TSH kontrol eder. TSH'ın ön hipofizden salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) düzenler.

Tiroid bezinden yaklaşık %93 oranında T4, %7 oranında T3 salgılanır. Salgılanan tiroksinin neredeyse tamamı periferik dokularda triiyodotironine dönüşür. Her iki hormon da işlevsel olarak aynı görevi görmektedir. Ancak T3 hormonu, T4'ten 4 kat daha güçlüdür ve kanda kalış süresi daha kısadır.

Tiroid hormonu oluşumundaki ilk aşama iyodürün tiroid bezine taşınmasıdır. Bu taşınma başta TSH olmak üzere birçok durumdan etkilenebilir.

Tiroid bezinde bulunan tirozin aminoasidi tirozin peroksidaz enzimi ile iyodinize olarak monoiyodotirozine dönüşür. Ardından monoiyodotirozin, diiyodotirozine iyotlanır. Bu iki molekülün birleşmesi ile T3 hormonu, iki diiyodotirozinin birleşmesi ile T4 hormonu oluşur.

Bu iki hormon tiroglobulin ile birleşerek tiroid bezinde depo edilir. Kan salınımı olana kadar depo olarak bekler, daha sonra tiroglobulinden ayrılarak kana T3 ve T4 olarak salınır. Vasküler dolaşıma giren T3 ve T4, karaciğerde sentezlenen tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümine bağlanır.

Plazmadaki proteinlere bağlanan hormonlar, yavaş bir şekilde doku hücrelerine salınır. Salınım yavaş olsa bile etki uzun sürer (22).

Tiroid hormonlarının vücuttaki birçok sistem üzerine farklı etkileri mevcuttur.

Embriyolojik gelişimde on birinci haftada tiroid-hipofiz aksı çalışmaya başlar. Bu haftadan sonra fetusun gelişimi büyük ölçüde kendi tiroidine bağlıdır. Eksikliğinde iskelet ve beyin gelişimi ciddi şekilde gecikir (Kretenizm).

Oksijen üretimi T3, Na-K ATPazı birçok dokuda stimüle ederek tüketimi artırır. Bazal metabolik hızın artmasında katkıda bulunur. Kardiyovasküler sistem üzerinde pozitif inotrop ve kronotrop etkileri vardır. Kalp kası, iskelet kası ve adipoz dokuda beta-adrenerjik reseptör sayısını arttırlar. Katekolaminlere duyarlılığı arttırlar. Respiratuar merkezlerde normal hipoksik ve hiperkapnik stimülasyonu koruyucu etkileri bulunur. Hipotiroidi komasında solunum durması görülebilir.

Osteoklastik aktiviteyi ve daha az ölçüde de osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik dönüşümünü hızlandırırlar, kronik hipertiroidi ciddi osteopeniye neden olur. Birçok yapısal proteinin sentezi artsa da hipertiroidi ciddi miyopatiye neden olabilir. Relaksasyon ve kontraksiyon hızını arttırlar, klinikte hiperrefleksi olarak ortaya çıkar.

Artmış oksijen ihtiyacı eritropoetinin ve eritropoezin artmasına neden olur. Eritrositlerdeki 2-3 difosfogliserat içeriğini artırıp, hemoglobinden oksijen disosiasyonunu kolaylaştırır. Oksijen üretimi T3, Na-K ATPazı birçok dokuda stimüle ederek tüketimi artırır. Bazal metabolik hızın artmasında katkıda bulunur. Hepatik glukoneogenez, glikojenoliz ve intestinal glukoz emilimini metabolizması arttırlar. Kolesterol sentez ve degradasyonunu arttırlar. Lipoliz de artar. Hipertiroidide kolesterol düzeyleri azalmış, hipotiroidide artmıştır. Kortizolün metabolik dönüşümünü arttırlar. Fazlalığında ve eksikliğinde ovülasyon bozulabilir. Hipotiroidide TRH etkisi sayesinde TSH ile birlikte prolaktin düzeyleri de artabilir (6).

2.8. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım

Tiroid nodülü, tiroid bezi parankiminde yer kaplayan, normal tiroid dokusundan farklı kıvamda, görüntüleme yöntemleri ile normal tiroid dokusundan ayırt edilebilen lezyonlardır. ATA kılavuzu tiroid nodüllerini, tiroid parankiminden radyolojik olarak farklı olan ayrılmış lezyonlar olarak tanımlar (1).

Tiroid nodülleri palpasyonla veya görüntülemeye insidental olarak tespit edilebilmektedir.

Tiroid nodülleri; palpasyon ile %4-7 arasında tespit edilebilirken görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 katına kadar çıkmaktadır. Kadınlarda görülme ihtimali erkeklere oranla daha fazladır (24).

Otopsi serilerinde yetişkinlerde %50-60 oranında tiroid nodülü görüldüğü ortaya konulmuştur. Ülkemizde, 18- 65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklık %37 olarak bulunmuştur (25).

Tiroid nodülü tespiti sonrası ilk olarak detaylı anamnezle değerlendirme yapılır. Anamnezle; hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, tiroid fonksiyonuna yönelik semptomlar değerlendirilir. Disfaji, disfoni, dispne, ses kısıklığı, öksürük gibi şikayetlerin varlığı, bası semptomları açısından incelenir. İyot alma öyküsü, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailede tiroid hastalığı veya tiroid kanseri öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede tiroid bezi kıvamı, nodüllerin kıvamı, büyüklüğü, santral ve lateral lenf nodları palpasyonla değerlendirilir. Palpable veya gözle görülebilir bir boyun şişliği olması durumunda şişliğin ani başlayıp başlamadığı, büyüme hızı, muayenede ederken oluşan ağrı ve hassasiyet gibi durumlar sorgulanmalıdır.

Radyolojik değerlendirmede ilk yapılması gereken ultrasonografidir. Ancak ultrasonografinin rutin tarama amaçlı kullanılması önerilmemektedir.

USG'de nodülü değerlendirmek ve malignite riskini öngörmek için nodülün ekojenitesi, içeriği (solid, kistik, mikst), şekli, kenar düzeni, kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyon türü gibi özellikler incelenir. Ultrasonografi ile yapılan incelemede lenf nodlarının varlığı, sayısı, özelliği de önem teşkil etmektedir.

Nodülün USG özellikleri üzerinden yapılan değerlendirme biyopsi endikasyonları açısından önem arz etmektedir.

Ultrasonografik inceleme sonucu tiroid nodülünün malignite riskinin değerlendirilmesi için kullanılan birçok sınıflama mevcuttur. Ülkemizde EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reportind and Data System) kullanılmaktadır. Bu sınıflama ile birlikte K-TIRADS (Korean Thyroid Imaging Reportind and Data System), ACR-TIRADS (American College of Radiology Thyroid Imaging Reportind and Data System), AACE/ACE/AME kılavuzu (American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi) benzeri kılavuzlar bulunmaktadır.

Tablo 2.1. EU-TIRADS Sınıflaması (Russ G, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 6. 10.1159/000478927, 2017)

EU-TIRADS Sınıflaması			
Kategori		USG Bulguları	Malignite Riski
EU-TIRADS 1:	Normal	Nodül yok	Malignite riski yok
EU-TIRADS 2:	Benign	Pür kistik yapı	%0'a yakın
		Tamamen spongioz yapı	
EU-TIRADS 3:	Düşük risk	Ovoid, düzgün, izo-hiperekoik	%2-4
		Yüksek şüphe bulgusu yok	
EU-TIRADS 4:	Orta risk	Ovoid, düzgün, orta hipoekoik	%6-17
		Yüksek şüphe bulgusu yok	
EU-TIRADS 5:	Yüksek risk	Yüksek şüphe bulgularından en az birinin olması	%26-87
		Düzensiz sınırlı	
		Düzensiz şekilli	
		Mikrokalsifikasyon bulunan	
		Belirgin hipoekojenite	

Tablo 2.2. K-TIRADS Sınıflaması (Ha EJ, et al. Baek JH. Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. Korean J Radiol. 2021; 22(9):1569-1578)

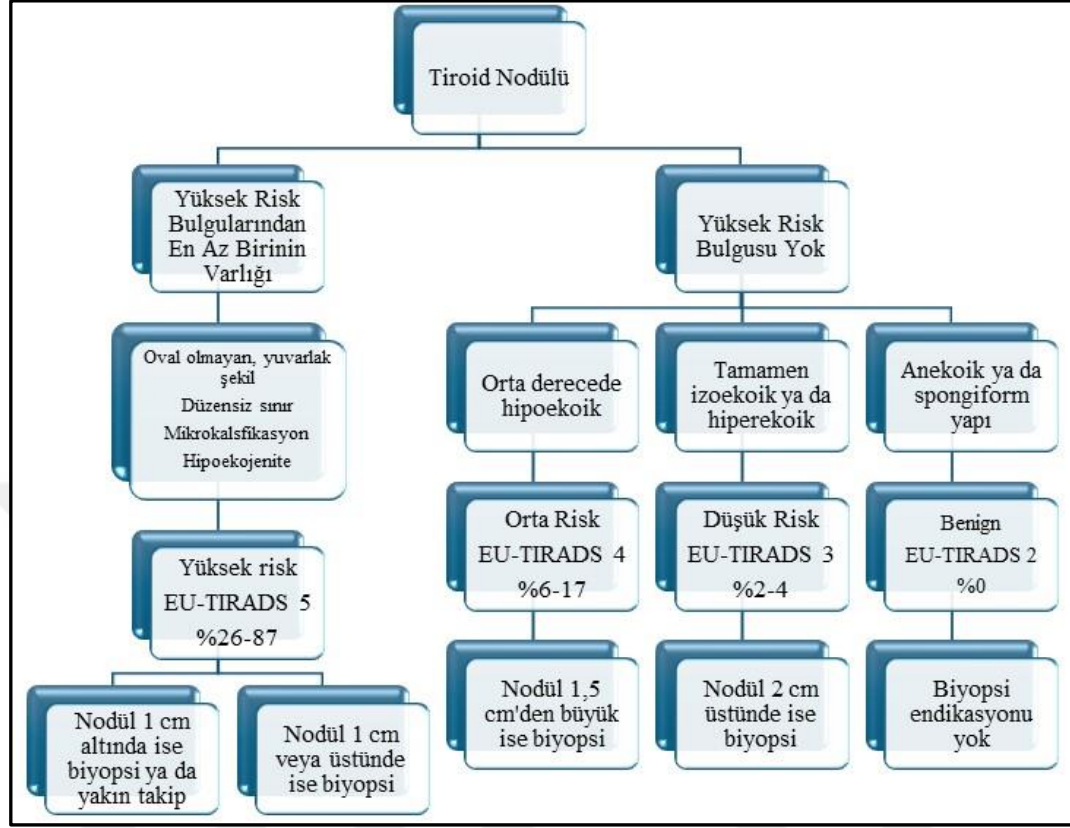
K-TIRADS Sınıflaması				
Kategori		USG Bulguları	Malignite Riski	Biyopsi
K-TIRADS 1:	Normal	Nodül yok	Malignite riski yok	Biyopsi endikasyonu yok
K-TIRADS 2:	Benign	Pür kistik yapı	3%	Biyopsi endikasyonu yok
		İzo/hiperekoik spongiform yapı		
		İntrakistik ekojenik odak içeren parsiyel kistik nodül		
K-TIRADS 3:	Düşük risk	Parsiyel kistik veya izo/hiperekoik nodül	%3-10	2 cm üstü biyopsi
		Yüksek şüphe bulgusu yok		
K-TIRADS 4:	Orta risk	Solid hipoekoik nodül (yüksek şüphe bulgusu olmadan)	%10-40	1 veya 1,5 cm üstü biyopsi
		Parsiyel kistik veya izo/hiperekoik nodül (yüksek şüphe bulgusu olmadan)		
		Tamamen kalsifiye nodül		
K-TIRADS 5:	Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül ve herhangi bir yüksek şüphe bulgusu	%60 üstü	1 cm üstü biyopsi
		USG’de yüksek şüphe oluşturan bulgular		
		Punktat ekojenik odak		
		Paralel olmayan oryantasyon		
		Düzensiz sınır		

Tablo 2.3. ACR TIRADS Sınıflaması (Eidt LB, et al. A prospective comparison of ACR-TIRADS and EU-TIRADS in thyroid nodule assessment for FNA-US. Clin Endocrinol (Oxf). 2023; 98: 415-425)

ACR-TIRADS Sınıflaması			
Kategori		Puan	Klinik Yaklaşım
ACR-TIRADS 1:	Benign	0 Puan	TİİAB gerekmez
ACR-TIRADS 2:	Şüpheli olmayan	2 Puan	TİİAB gerekmez
ACR-TIRADS 3:	Hafif şüpheli	3 Puan	1,5 cm ve üzeri takip
ACR-TIRADS 4:	Orta şüpheli	4-6 Puan	1 cm ve üzeri takip
			1,5 cm ve üzeri TİİAB
ACR-TIRADS 5:	Yüksek şüpheli	7 Puan ve üstü	0,5 cm ve üzeri takip
			1 cm ve üzeri TİİAB

ACR-TIRADS Sınıflaması				
Kompozisyon	Ekojenite	Şekil	Sınır	Ekojenik Odak
Kistik: 0 puan	Anekoik: 0 puan	Wider than tall pattern: 0 puan	Düzgün sınırlı: 0 puan	Yok veya uzun kuyruklu yıldız artefaktı: 0 puan
Spongiform: 0 puan	Hiperekoik ya da izoekoik: 1 puan	Taller-than-wide: 3 puan	Kötü tanımlanmış: 0 puan	Makrokalsifikasyon: 1 puan
Kistik ve solid yapılar: 1 puan	Hipoekoik: 2 puan		Lobüle veya irregüler sınır: 2 puan	Periferal (rim) kalsifikasyon: 2 puan
Solid yapı: 2 puan	İleri derecede hipoeikoik: 3 puan		Ekstratiroidal uzanım: 3 puan	Punktat ekojenik odak: 3 puan

Tablo 2.4. EU-TIRADS Algoritması (Parsa A, et al. Update on Thyroid Nodule Management. US Endocrinology. 15. 32. 10.17925/USE.2019.15.1.32, 2019)



2023’de EU-TIRADS kılavuzunun algoritmasına göre nodüllerin malignite riskini arttıran ve yüksek malignite şüphesi oluşturan 4 patern mevcuttur.

Bu paternler:

- Düzensiz şekil
- Kenar düzensizliği
- Mikrokalsifikasyon varlığı
- Hipoekoik görünüm

Bu dört özellikten en az birinin varlığında nodül boyutu 1 cm üzeri ise ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmektedir. Nodül 1 cm altında ise ince iğne aspirasyon biyopsisi veya yakın gözlem önerisi mevcuttur.

Nodül ultrasonografik incelemede EU-TIRADS 4 kategorisinde ise 15 mm üzerinde olması durumunda, EU-TIRADS 3 kategorisinde ise 20 mm üzerinde olması durumunda ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmektedir.

EU-TIRADS 2 kategorisinde ise bası bulgusu olmadığı nodül belirgin büyüme göstermediği, şüpheli lenf nodu olmadığı, ekstratiroidal uzanım bulunmadığı müddetçe biyopsi önerilmemektedir. (25)

Tablo 2.5. ACE/ATA Kılavuzları (Russ G, et al. Eur Thyroid Ass Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. European Thyroid Journal, 2017. 6. 10.1159/000478927)

Amerikan Klinik Endokrinolojist Birliği			
Kategori	USG Bulguları	Malignite Riski	Biyopsi
Sınıf 1: Düşük Risk	Pür kistik veya >%50 kistik, izoekoik spongios yapıda	1%	> 2 cm ise ve büyüme gösteriyorsa
Sınıf 2: Orta Risk	Az miktarda hipoeikoik veya izoekoik, düzgün veya irregüler sınırlı ovoid şekil, makrokalsifikasyon veya devamlı rim kalsifikasyon, intranodüler vaskülerite	%5-15	> 2 cm ise biyopsi
Sınıf 3: Yüksek Risk	İşaretili hipoeikojenite, spiküler uzanımlar, taller than wide şekil, ekstratiroidal uzanım	%50-90	> 1 cm ise biyopsi

ATA USG Bulguları ve Risk Sınıflaması			
Kategori	USG Bulguları	Malignite Riski	Biyopsi
Benign	Kistik	%<1	Biyopsi gerekliliği yok
Çok Düşük Risk	Mikrokalsifikasyonsuz izo/hiperekoik, düzenli sınır	%<3	>2 cm ise biyopsi, <2 cm ise gözlem
Düşük Risk	İzo/hiperekoik, mikrokalsifikasyonsuz, oval şekilli	%5-10	≥ 1,5 cm
Orta Risk	Hipoekoik, solid, oval, mikrokalsifikasyonsuz	%10-20	≥ 1 cm
Yüksek Risk	Hipoekoik ve aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası	%70-90	≥ 1 cm
	Mikrokalsifikasyon		
	Rim kalsifikasyon		
	Taller than wide		
	Ekstratiroidal uzanım		

Amerikan Klinik Endokrinolojist Derneği tiroid nodüllerinin USG bulgularındaki riski 3 gruba ayırmıştır. Pür kistik veya %50'den fazla kistik patern barındıran, izoekoik özellikte, spongioz yapıda nodüller düşük risk grubunda olup malignite riski %1'in altında bulunmuştur. Bu nodüllerde 2 cm üstü olanlara büyüme göstermeleri halinde biyopsi önerilmektedir. Orta risk grubu nodüller; az miktarda hipoekoik veya izoekoik, düzgün veya irregüler sınırlı ovoid şekil, makrokalsifikasyon veya devamlı rim kalsifikasyon, intranodüler vaskülarite gösteren gruptur. Bu nodüllere 2 cm üstü olmaları halinde biyopsi önerilmektedir. Yüksek risk grubu işaretli hipoekojenite, spiküler uzanımlar, taller than wide şekil, ekstratiroidal uzanımlar olan gruptur. Malignite riski %50-90 arasında olup 1 cm'den büyük her nodüle biyopsi önerilmektedir.

ATA'nın 2015'te yayınlanan son kılavuzu ise tiroid nodüllerinin riskini 5 gruba ayırmaktadır. Kistik nodüller benign gruba girer, malignite riski %1'in altındadır, bu nedenle biyopsi önerilmez. Mikrokalsifikasyon barındırmayan, izo/hiperekoik, düzenli sınırlı nodüller çok düşük risk grubunda olup malignite riski %3'ün altındadır. Bu nodüllere 2 cm'den büyükse biyopsi, 2 cm'den küçük ise gözlem önerilir. İzo/hiperekoik, mikrokalsifikasyon barındırmayan ancak oval şekilli olan nodüller düşük risk grubundadır, malignite oranı %5-10 olarak belirtilmiştir. Nodül boyuru 1,5 cm ve üzerinde ise biyopsi önerilir. Hipoekoik, solid, oval şekilli, mikrokalsifikasyon barındırmayan nodüller orta risk grubunda olup malignite oranı %10-20'dir. Hipoekoik yapıda olup mikrokalsifikasyon, taller than wide patern, rim kalsifikasyon ve ekstratiroidal uzanımlardan birini veya daha fazlasını içeren nodüller ise yüksek risk grubundadır. Orta ve yüksek risk grubundaki nodüllere 1 cm ve üzeri olmaları halinde biyopsi önerilmektedir (25).

Tablo 2.6. Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri (Persichetti A, et al. Predictive Value of Malignancy of Thyroid Nodule Ultrasound Classification Systems. A Prospective Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. 103. 10.1210/jc.2017-01708)

Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografik Bulgular		
Kategori	Benign Bulgular	Malign Bulgular
Yapısal Özellikler	Kistik yapı	Kistik ve solid yapı mikst halde
	Dominant olarak kistik yapı	Solid veya tamamına yakını solid
	Spongiform yapı	
Ekojenite	Anekoik	Hipoekoik
	İzoekoik	
	Hiperekoik	
Şekil	Wider than tall görünüm	Taller than wide görünüm
Kenar Özellikleri	Düzgün veya regüler kenarlı	Lobüle veya irregüler kenarlı
	İnfiltratif marjin olmaması	İnfiltratif marjin varlığı
		Ekstratiroidal uzanımı
Halo	İnce hipoekoik vasküler halo	Kalın, düzensiz, avasküler halo
		Hipoekoik halo varlığının olmaması
Ekojenik odak	Kalsifikasyon olmaması	Makrokalsifikasyon varlığı
	Kuyruklu yıldız artefaktların olması	Rim kalsifikasyon (yumurta kabuğu) varlığı
		Mikrokalsifikasyon olması
Vaskülarite	Periferik vaskülarite varlığı	İntranodüler vaskülarite varlığı
Lenf Nodları	Anormal servikal lenf nodu olmaması	Anormal servikal lenf nodu olması

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerini değerlendirmede kullanılan en değerli yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonrası ortaya çıkan sitopatolojilerin değerlendirilmesi, endokrinologlar, patologlar, cerrahlar arasında ortak bir dil oluşturulabilmesi için Bethesda sınıflaması [The Bethesda System for

Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)] geliştirilmiştir. Bethesda sınıflaması 2023 yılında güncellenmiştir.

Bethesda 2023 sınıflamasına göre;

- Bethesda 1: Non diagnostik, yetersiz
- Bethesda 2: Benign
- Bethesda 3: Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon
- Bethesda 4: Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi
- Bethesda 5: Malignite şüphesi
- Bethesda 6: Malignite (25).

2.8.1. Tiroid Nodüllerinin Sitopatolojik Sınıflaması

Bethesda 1: Non-Diagnostik

TBSRTC 2023 kılavuzunda bu sınıflama için kullanılan yetersiz kelimesi önerilmemektedir. Bunun yerine yalnızca non-diagnostik terimi önerilmektedir.

Yeterlilik kriterlerine uyulması, düşük yanlış negatiflik oranı ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin daha doğru yorumlanmasını sağlar. Yeterli bir örnek için her biri 10 hücre içeren 6 grup iyi korunmuş ve iyi görselleştirilmiş folliküler hücrelerin bulunması gerekmektedir.

Bu alt grupta yalnızca kist sıvısı, asellüler spesmen, kan ürünleri, pıhtılaşma artefaktı benzeri sitopatolojiler mevcuttur.

Sitopatolojik olarak yeterli hücre sayısına ulaşılmasa bile non-diagnostik olarak tarif edilemeyecek özel durumlar mevcuttur. Çok sayıda enflamatuar hücre içeren materyaller lenfositik tiroidit, tiroid absesi gibi tanılarla benign olarak yorumlanmalıdır. Bol miktarda kolloid içeren materyaller folliküler hücre sayısı yetersiz olsa bile benign olarak yorumlanmalıdır. Önemli atipi içeren materyaller yeterli folliküler hücre içermeseler dahi non-diagnostik olarak değerlendirilmemelidir (25).

Sadece kist sıvısından oluşan materyaller özellikle genç hasta gruplarında malignite potansiyeli taşıyabilecekleri için kist sıvı olarak ayrı yorumlanmalıdır (25).

Non-diagnostik tanıli nodüllerde çoğu zaman cerrahi rezeksiyon yapılmadığı için malignensi riski hesaplamak zordur. Cerrahi olarak çıkarılan ve başlangıçta

tanısal olmayan olarak raporlanan nodüller arasında malignite riski %5 ile %20 arasında değişmektedir (ortalama %13, NIFT-P kanser olarak değerlendirilirse %12)

Sitolojik olarak tanısal olmayan nodüller için ultrason rehberliğinde tekrar aspirasyon önerilmektedir. Tekrar ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanması özellikle daha küçük kistik bileşeni olan nodüllerde, vakaların %60-%80'inde tanısal sonuçlar elde edilmesini sağlar. İkinci iğne aspirasyonunun zamanlaması konusunda henüz ortak fikir birliği mevcut olmasa da 3 ay beklenmesini öneren birçok kılavuz mevcuttur.

Bethesda 2: Benign

Benign (Bethesda II) ince iğne aspirasyon biyopsisi tanısı alan nodüller çok düşük bir malignite riski ile ilişkilidir (aralık, %2-%7; ortalama, %4, NIFT-P kanser olarak değerlendirilirse %2). 2022 WHO tiroid tümörleri sınıflandırması ışığında, daha önce kolloid nodül, hiperplastik nodül, adenomatöz nodül veya benign folliküler nodül olarak adlandırılan değişim spektrumunu tanımlamak için "folliküler nodüler hastalık" teriminin kullanılması tercih edilmektedir. Bunlar dışında kronik lenfositik tiroidit, granülomatöz tiroidit gibi tanılar da bu alt grupta yer almaktadırlar.

Bethesda 3: Önemi Belirsiz Atipi

TBSRTC 2023 kılavuzunda daha önce kullanılan terimlerden önemi belirsiz folliküler lezyon terimi kaldırılmış olup yalnızca önemi belirsiz atipi terimi kullanılmaktadır. Önemi belirsiz atipi, diğer belirsiz atipilere göre en düşük malignite riski ile ilişkilidir (ortalama %22; aralık, %13-%30, NIFT-P kanser olarak değerlendirilirse %16).

Hücrenin atipisini belirlerken kullanılması önerilen 2 grup mevcuttur: nükleer atipi ve diğer atipi grubu. Diğer atipi olarak tariflenen terim onkositik atipi, yapısal atipi ve lenfositik atipiyi içermektedir. Nükleer atipi varlığında malignite riski belirgin artmaktadır.

Yönetiminde ince iğne aspirasyon biyopsisi tekrarı, moleküler testler veya diagnostik lobektomi hastanın durumuna göre uygulanmaktadır.

Bethesda 4: Folliküler neoplazi

TBSRTC 2023 kılavuzuna göre folliküler neoplazi şüpheli teriminin kullanımdan çıkarılması önerilmektedir. Bu alt grup; en azından orta derecede hücresel olup, çoğunluğunda mikrofoliküller ve/veya yoğunlaşma, trabeküller veya tek hücreler şeklinde belirgin yapısal anormallikler gösteren folliküler hücrelerden oluşan sitolojik materyaller içindir. Hurthle hücreli (onkositik hücreli) görünüm mevcudiyeti içeren materyaller yine bu grupta sınıflandırılır.

Malignite riski bu grup için %23-34 arasında olup ortalama %30'dur. NIFT-P'nin kanser sayıldığı durumlarda bu oran %23'e geriler.

Sitolojik özellikler folliküler neoplazmla uyumlu olmakla birlikte, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile folliküler neoplazm (Bethesda IV) olarak tanı konan vakaların yaklaşık %30'u, cerrahi rezeksiyon örneği değerlendirildiğinde benign folliküler nodüler hastalık olarak ortaya çıkmaktadır.

Moleküler test sonuçları, doğrudan cerrahiye gitmek yerine risk değerlendirmesini desteklemek için kullanılabilir. Folliküler neoplazm için önerilen yönetim, nodülün cerrahi olarak çıkarılmasıdır; çoğu zaman hemitiroidektomi veya lobektomi yapılır.

Bethesda 5: Malignite şüphesi

Bethesda V tanısal kategorisi, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin papiller tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, lenfoma veya başka bir malign neoplazm için şüpheli sitomorfolojik özellikler gösterdiği ancak bu özelliklerin kesin bir malign (Bethesda VI) tanısı koyacak kadar niceliksel ve/veya niteliksel olarak yetersiz olduğu durumlarda kullanılır.

Malignite riski bu grup için %67-83 arasında değişmekte olup ortalama risk %74 olarak sunulmaktadır. NIFT-P'nin kanser sayıldığı durumlarda oran %65'dir.

İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu malignite şüpheli olan olguların yönetiminde lobektomi, near-total ya da total tiroidektomi önerilmektedir.

Bethesda 6: Malignite

TBSRTC 2023 sınıflamasına göre bu grubun malignite riski %97-100 arasında olup ortalama %97 olarak belirtilmektedir. NIFT-P'nin kanser olarak değerlendirildiği durumlarda %94'dür.

Tedavide nodülün boyutuna ve özelliklerine göre lobektomi, near-total ya da total lobektomi uygulanmaktadır.

Sitopatolojik olarak tiroid maligniteleri alt gruplara göre farklı özellikler gösterir (25).

Tablo 2.7. Bethesda 2023 Sınıflaması (Lee EK, et al. A Narrative Review of the 2023 Korean Thyroid Association Management Guideline for Patients with Thyroid Nodules. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea), 2024. 39. 10.3803/EnM.2024.1938)

Bethesda 2023 Sınıflaması		
Kategori	Ortalama Malignite Riski	Yönetim
Non-Diagnostik	13 (%5-20)	USG eşliğinde biyopsi tekrarı
Benign	4 (%2-7)	Klinik ve ultrasonografik takip
Önemi Belirsiz Atipi	22 (%13-30)	Biyopsi tekrarı, moleküler test, diagnostik lobektomi, yakın takip
Foliküler neoplazi	30 (%13-30)	Moleküler test, diagnostik lobektomi
Malignite şüphesi	74 (%67-83)	Moleküler test, lobektomi veya totale yakın tiroidektomi
Malignite	97 (%97-100)	Lobektomi veya totale yakın tiroidektomi

2.9. Tiroid Neoplazilerine Yaklaşım

Tiroid bezi tümörleri en sık görülen endokrin tümörleridir. Tiroid bezinde yer alan hücrelerin büyük bölümünü follikül epitel hücreleri oluşturur. Tiroid tümörlerinin önemli bir bölümü de bu hücrelerden kaynaklanır. Dünya Sağlık Örgütü 2022 yılında Endokrin ve Nöroendokrin Tümörleri Sınıflaması geliştirmiş olup patolojik olarak ortak bir yaklaşım oluşturmuştur.

Tablo 2.8. WHO 2022 Tiroid Neoplazileri Sınıflaması (Jung CK, et al. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. Endocrinol Metabol 37; 703–18, 2022)

Tiroid Neoplazileri WHO Sınıflaması 5. Baskı (2022)
Gelişimsel Anomaliler
1-Tiroglossal Kist
2-Diğer Konjenital Tiroid Anomalileri
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplaziler
1-Benign Tümörler
a-Foliküler Nodüler Hastalık
b-Foliküler Adenom
c-Papiller Yapılı Foliküler Adenom
d-Onkositik Adenom
2-Düşük Riskli Neoplaziler
a-Papiller Yapılı Nükleer Değişiklikler İçeren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazisi (NIFT-P)
b-Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörü
c-Hyalinize Trabeküler Tümör
3-Malign Neoplaziler
a-Foliküler Tiroid Karsinomu
b-İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyantlı Papiller Karsinom
c-Papiller Tiroid Karsinomu
d-Tiroid Onkositik Karsinomu
e-Yüksek Dereceli Foliküler Kaynaklı Karsinomlar
e-1- Diferansiye Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu
e-2-Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu
f-Anaplastik Tiroid Karsinomu
Tiroid C Hücre Kaynaklı Karsinomlar
Medüller Tiroid Karsinomu
Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Mikst Karsinomlar
Tiroidin Tükürük Bezi Benzeri Karsinomu
1-Tiroidin Mukoepidermoid Karsinomu
2-Tükürük Bezi Tipinde Sekretuar Karsinom
Belirsiz Histogenetikli Tiroid Tümörleri
1-Eozinofilik Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom
2-Kribriform Tiroid Karsinomu
Tiroidin Timik Tümörleri
Embriyonel Tiroid Neoplazileri
1-Tiroidblastoma

Foliküler hücre kaynaklı tümörler tiroid kaynaklı neoplazilerin çoğunluğunu oluşturur. Benign, düşük riskli neoplazi ve malign olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.

2.10. Tiroidin Foliküler Hücre Kaynaklı Benign Tümörleri

Bu grupta 4 alt tip mevcuttur.

- Foliküler Nodüler Hastalık (FNH)
- Foliküler Adenom (FA)
- Papiller Yapılı Foliküler Adenom
- Onkositik Adenom

Benign lezyonlar arasında en sık görüleni foliküler adenomdur (24). Foliküler adenom tiroid bezinin benign, enkapsüle, invazyon göstermeyen tümörleri olup ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir (28). Klonal özelliklere sahip olup en sık görülen mutasyonlar, RAS mutasyonlarıdır. Mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler özellikte olabilirler.

Foliküler nodüler hastalık (FNH) 2022 WHO sınıflaması ile ortaya çıkan yeni bir terimdir. Multinodüler guatrda sıklıkla multifokal hiperplastik ve non neoplastik lezyonlar görülmektedir. Bunun birlikte neoplastik lezyonlar da görülebilmekte ve histolojik olarak birbirlerinden ayıramayabilmektedir. Bu nedenle bu lezyonlara kapsamlı olarak foliküler nodüler hastalık ismi verilmiştir (28,29).

FNH nedeniyle tiroid bezi boyutunda büyüme olabilir, kapsüllenme, kistik değişiklikler, fibrozis, kalsifikasyon ve hemoraji gösteren nodüller görülebilir. FNH için karakteristik histopatolojik bulgu nodüler hiperplazidir. Nodüller genellikle büyük ve küçük boyutlu foliküllerin karışımından oluşur. Kolloidal nodül, büyük foliküllerin birleşmesi ile oluşan kolloid ile dolu büyük kistik boşluklar bulunduran yapılardır.

Foliküler nodüller total eksizyon sonrası nüks etmemektedir, subtotal tiroidektomilerde ise nüks oranı %30 olarak bildirilmiştir (25).

Foliküler nodüler hastalık teriminin birçok içeriği kapsamı nedeniyle 2022 WHO klasifikasyonuna göre adenomatöz nodül, adenomatöz hiperplazi, nodüler hiperplazi ve multinodüler guatr kavramları ile foliküler nodüler hastalık terimi sinonimi olarak kabul edilmiştir (30).

Papiller yapılu foliküler adenom, intrafoliküler papiller büyüme gösteren, invaziv olmayan, kapsüllü, otonom hiperfonksiyone nodüllerdir. Önceki sınıflamalarda bu alt grup hiperfonksiyone adenom ya da toksik adenom olarak adlandırılmakta idi (30).

Onkositik hücreler mitokondrial birikime bağlı çok miktarda eozonofilik sitoplazma bulunduran hücrelerdir. Onkositik adenom (OA), %75'ten fazla onkositik hücre barındıran, invaziv olmayan, kapsüllü, foliküler hücrelerden kaynaklanan bir tümördür. Genellikle soliter olarak görülürler, mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler özellikte olabilirler.

Onkositik adenom, onkositik hiperplastik nodülden soliter oluşu ve daha net bir kapsüle sahip olması ile ayrılabilir. Bazı durumlarda ayırmak mümkün olmayabilir.

Foliküler adenom ile foliküler karsinom, onkositik adenom ile onkositik karsinom kapsül invazyonu varlığı üzerinden birbirlerinden ayrılırlar bu nedenle kapsüllerin iyi örneklenmesi ve doğru değerlendirilmesi önem arz etmektedir (25).

2.11. Tiroidin Foliküler Hücre Kaynaklı Düşük Riskli Neoplazileri

Düşük riskli neoplaziler, klinik ve morfolojik olarak benign ve malign tümörler arasında bulunan ara bir formdur. Metastaz yapma potansiyelleri mevcuttur ancak çok düşüktür. 3 alt grup mevcuttur (29):

- Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid tümörü (NIFT-P)
- Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri
- Hyalinize trabeküler tümör (HTT).

2.11.1. Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Tümörü (NIFT-P)

2022 WHO sınıflaması öncesi non invaziv enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak tanımlanan NIFT-P, folliküler büyüme paternine sahiptir. Malignite potansiyeli düşük, invazyon göstermeyen, kapsüllü ve iyi sınırlı bir tümördür. RAS mutasyonu ile ilişki göstermektedir.

NIFT-P, hücrelerdeki nükleusların özellikleri bakımından papiller tiroid karsinomu (PTK) benzer ancak papiller tiroid karsinomu gibi belirgin bir nükleer atipi bulunmamaktadır.

NIFT-P'nin genel özellikleri; kapsüllenmenin mevcut olması, folliküler büyüme paternine sahip olması, psammoma cisimciklerinin olmaması, papiller karsinomun nükleer özelliklerinin bulunması ancak belirgin nükleer atipi olmaması, vasküler veya kapsüler invazyon olmaması, tümör nekrozu olmaması, mitoz sayısının düşük olması (<3 mitoz/ 2 mm^2) şeklindedir.

Tedavide lobektomi ile tümörün tamamen çıkarılması öncelikli olup radyoaktif iyot tedavisi uygulanmamaktadır. Lezyonun tamamen çıkarılması halinde prognostik olarak çok iyi seyreden bir tümördür (25).

2.11.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri (MPB/UMP)

Malignite potansiyeli belirsiz tümörler (MPB/UMP), folliküler yapılı iyi diferansiye, ayrıntılı inceleme sonrası kapsül invazyonunun şüpheli olduğu, iyi sınırlı tümörlerdir. Kapsüllü veya kapsülsüz olabilirler, ortalama boyut 20-30 mm'dir. Diğer folliküler neoplaziler gibi en sık rastlanan mutasyon RAS mutasyonudur (31). Papiller kanser nükleer özellikleri bulunan ve bulunmayan alt tipleri mevcuttur. Klinik pratikte tiroidektomi spesmenlerinde insidansı %0,5-3 olarak bildirilmiştir (33).

Diğer düşük riskli neoplazilerde olduğu gibi tedavi seçeneği lobektomi olup çoğu çalışmada uzak metastaz ve nüks belirtilmemiştir (24).

2.11.3. Hyalinize Trabeküler Tümör (HTT)

Hyalinize trabeküler tümörler (HTT), papiller karsinom benzeri nükleer değişiklikler gösteren trabeküler yapıda, iyi sınırlı nadir görülen folliküler hücre kaynaklı neoplazilerdir. Diğer folliküler tiroid neoplazilerinden farklı olarak bazal membran tipimde bir protein salgılanması sonucu biriken belirgin intratrabeküler hyalin materyali bulundururlar. Nükleuslarında belirgin yarıklanmalar ve membran düzensizlikleri bulunur (29).

Diğer folliküler neoplazilerden bir diğer farkları RAS ve BRAF mutasyonlarının olmaması, GLİS yeniden düzenlemelerinin ve buna bağlı PAX 8-GLİS 3 füzyonlarının varlığıdır (28).

Tedavi seçeneği diğer düşük riskli neoplazilerde olduğu gibi tümör eksizyonu yani lobektomidir. Lenf nod metastazı ve uzak metastaz çok nadirdir, nüks olarak bildirilen herhangi bir vaka bulunmamaktadır. Tümörün prevelansı %1'in altındadır (33).

2.12. Tiroidin Folliküler Hücre Kaynaklı Malign Tümörleri

Tiroid kanserleri en sık görülen 13.kanser olup, kadınlarda en sık görülen 6. kanser tipidir (35). Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir (36). Orta yaşlarda pik yapmakta olup kadınlarda pik yaşı 55 iken erkeklerde 65'tir (37). Tiroid kanserlerinin mortalitesi çok düşük olup 100.000'de 0,5'tir (36).

Hem yetişkinlerde hem pediatrik popülasyonda en sık görülen alt tipi papiller tiroid kanseridir (38).

Papiller tiroid kanseri %80 oranında görülürken, folliküler ve medüller tiroid kanseri %5-10 oranında görülür, anaplastik tiroid kanserinin görülme sıklığı %5'in altındadır (39).

Folliküler hücre kaynaklı malign tiroid neoplazileri WHO 2022 sınıflaması göre şu alt grupları içerir:

- Folliküler tiroid kanseri
- İnvaziv enkapsüle folliküler varyantlı papiller karsinom
- Papiller tiroid karsinomu

- Tiroidin onkositik karsinomu
- Foliküler hücre kökenli yüksek dereceli anaplastik olmayan tiroid karsinomu
- Anaplastik tiroid karsinomu.

2.12.1. Folliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid karsinomu (FTK), kapsüler ve vasküler invazyon gösteren, iyi diferansiye, folliküler hücre kaynaklı bir tümördür. Papiller tiroid kanserinin nükleer özelliklerini göstermeyen bu tümörün minimal invaziv foliküler tiroid karsinomu (yalnızca kapsül invazyonu); kapsüllü anjiyoinvazif foliküler tiroid karsinomu, yaygın invazyon gösteren foliküler tiroid karsinomu olmak üzere üç alt tipi vardır (25).

FTK’inde yaklaşık %50 oranında RAS mutasyonu görülürken %10-40 oranında PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri mevcuttur (41).

FTK’inin folliküler adenomdan ayırt edilebilmesi için kapsül invazyonu veya vasküler invazyonun tespiti gereklidir. Vasküler invazyonun yaygınlığı prognoz açısından önem arz etmektedir. Sınırlı damar invazyonu varlığı (4 odaktan daha az alanda vasküler invazyon varlığı), yaygın invazyon (4 veya daha fazla invazyon odağı) varlığına göre daha iyi prognoza sahiptir.

Foliküler tiroid kanserinde folliküler adenomda olduğu gibi tümör mikrofolliküler, normofolliküler veya makrofolliküler olabilir. Papiller tiroid karsinomunun enkapsüle foliküler varyantına benzer özellikler taşımaktadır. Bu iki patolojik tanı PTK nükleer özelliklerinin varlığına göre birbirinden ayrılır. Bu nedenle folliküler tiroid kanseri düşünülen olgularda nükleer özelliklerin değerlendirilmesi gerekir (25).

Foliküler tiroid kanseri, papiller tiroid kanserine göre uzak metastaz ve ileri evre hastalık varlığı açısından daha yüksek insidansa ve buna bağlı olarak daha kötü prognoza sahiptir (42).

Minimal invaziv folliküler tiroid kanserinde lobektomi tercih edilebilirken invaziv folliküler tiroid kanserinde total tiroidektomi, radyoyodin ablasyonu ve tirotropin süprese edici ajanların kullanımını önerilmektedir (43).

2.12.2. İnvaziv Enkapsüle Folliküler Varyantlı Papiller Karsinom (PTK-İEFV/FVPTC)

Önceki sınıflamalarda papiller tiroid karsinomunun bir alt tipi olan bu tip, yeni sınıflama ile ayrı bir patolojik alt grup olarak incelenmeye başlanmıştır.

İnvaziv enkapsüle folliküler varyantlı papiller karsinom, kapsüllü, iyi diferansiye, PTK nükleer özelliklerine sahip folliküler hücre kaynaklı bir neoplazidir. İnfiltratif ve enkapsüle olmak üzere 2 alt grup mevcuttur (25).

İnfiltratif alt tip, ekstratiroidal uzanım ve lenf nodu metastazı itibariyle papiller tiroid kanserine benzer özelliktedir, enkapsüle tipin invaziv formu folliküler tiroid kanserine benzerken non invaziv formu folliküler adenomla benzer özelliktedir (44).

İnfiltratif tipte en sık BRAF mutasyonu, enkapsüle tipte ise en sık RAS mutasyonu görülmektedir (45).

İnvaziv enkapsüle folliküler varyantlı papiller karsinom, folliküler karsinomdan PTK benzeri nükleer özelliklerin varlığı ile ayrılır. NIFT-P'den ise kapsüller veya vasküler invazyon varlığı ile ayrılmaktadır.

Boyutu 2 cm altı olan veya 2 cm üstü olup ekstratiroidal invazyon olmayan hastalarda lobektomi önerilirken, 2 cm üzeri tümör boyutu ile birlikte ekstratiroidal invazyonu olan hastalara ve 4 cm üzeri tümör boyutu olan hastalara total tiroidektomi önerilmektedir (46).

2.12.3. Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomu yetişkin ve pediatrik popülasyonda en sık görülen tiroid ve endokrin malignitesidir. Genellikle sporadik bir tümör olup karakteristik nükleer özelliklere sahip folliküler hücre kaynaklı bir tümördür. En sık RAS ve BRAF mutasyonları görülmektedir.

Tipik nükleer özellikleri en ayırt edici noktadır. Hücre içinde neoplastik papilla bulunur; bu papilla oval çekirdeklere sahip, bazen tek bazen çok sıralı tümör ile çevrili, merkezinde ince fibrovasküler kor içeren bir yapıdır. Hücrelerin nükleusu, normal folliküler hücre nükleusundan daha büyük ve daha uzundur, sıklıkla üst üste binme gösterir. Nükleer membranı düzensiz kontürlüdür. Nükleer psödo-inklüzyonlar ve belirgin intranükleer yarıklar bulunur. Sitoplazmanın

çekirdeğe doğru invajine olması ile karakteristik nükleer psödo-inklüzyonlar gelişir, bu görüntü PTK için karakteristiktir. Nükleusun diğer karakteristik özelliği, nükleoplazmanın boş veziküler görünümüdür. Bu boş veziküler görünüm Orphan Annie nükleusu olarak adlandırılır.

Papiller tiroid kanserlerinin %40-50'sinde psammoma cisimleri, konsantrik lameller, yuvarlak kalsifikasyonlar görülür (25).

Tümörler çoğunlukla multifokaldır. Papiller tiroid kanseri sıklıkla lenfatik invazyon yapar, vasküler invazyon nadirdir. Lenfatik invazyon nedeniyle bölgesel lenf nodu metastazı oldukça yaygındır (47).

1 cm altı papiller tiroid kanserleri papiller mikrokarsinoma olarak adlandırılmaktadır. 2022 WHO klasifikasyonunda papiller mikrokarsinomanın ayrı bir papiller tiroid kanseri olarak nitelendirilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (29).

Papiller tiroid kanserinin birçok alt tipi bulunmaktadır.

a. Enkapsüle Papiller Tiroid Kanseri

Klasik papiller tiroid kanser alt türü olarak tanımlanır ve kalın fibröz kapsülle sarılı bir tümördür (29).

b. İnfiltratif Folliküler Varyant Papiller Tiroid Kanseri

İnfiltratif büyüme özellikleri ile papiller tiroid karsinoma çok benzerler ancak neredeyse tamamen folliküler yapıya sahiptirler. İnfiltratif folliküler varyant papiller tiroid kanseri, klasik tipe benzer şekilde BRAF benzeri fenotip göstermektedir. Öte yandan folliküler yapıdaki diğer iki histopatolojik alt tip olan non invaziv enkapsüle folliküler varyantlı tiroid kanseri, yeni adıyla NIFT-P ve invaziv enkapsüle folliküler varyantlı papiller tiroid kanseri, RAS benzeri moleküler değişiklikler göstermektedirler. Klinik olarak (prognoz, tümörün agresiflik seviyesi) ve nükleer özellikler olarak klasik tip gibidir (48).

c. Tall Cell (Uzun Hücreli) Papiller Tiroid Kanseri

Tümörün en az %30'unun tall cell hücrelerden oluştuğu varyanttır. Tall cell hücrelerin güncel klasifikasyondaki özellikleri; yüksekliğinin genişliğinin en az 3 katı olması, belirgin bir hücre membranı ile çevrili olması, geniş eozinofilik sitoplazma gösteren hücreler olmasıdır (29).

Tall cell varyantta papilla ve folliküller sıkı görünümündedir, bu görünüm tram-track görünümü (tramvay yolu görünümü) olarak adlandırılır (48,49).

Nükleer özellikleri bakımından papiller tiroid kanserinin tipik özelliklerini taşırlar (25).

d. Kolumnar Hücreli Papiller Tiroid Kanseri

Kolumnar hücreli papiller tiroid kanserinde tümör, ince papillalar ile karışık uzun folliküllerden oluşur. Papiller tiroid kanserinin nadir görülen bir histopatolojik alt tipidir. Kolumnar hücreler, soluk eozinofilik sitoplazma sahiptirler. Hücrelerde subnükleer vakuoller bulunabilir, bu özelliği ile sekretuar endometrium hücrelerine benzerler. Bu nedenle endometrial, kolorektal benzeri kanserlerin metastazları ile karışabilirler. Bu tümörün hücreleri belirgin nükleer yalancı çok sıralanma gösterirler (25).

e. Hobnail Papiller Tiroid Kanseri

Hobnail papiller tiroid kanseri alt türünde geniş çekirdeklere sahip, apikal yüzeyden çıkıntı yapan hücreler mevcuttur. İsmi kabara çivisi görünümü oluşturan bu özelliklerinden almaktadır. Karmaşık papiller ve mikropapiller yapıya sahiptir. Nadiren folliküler yapı gösterirler. Nükleer özellikler bakımından papiller tiroid kanserine benzerler ancak klasik papiller tiroid kanserine nazaran nükleer pleomorfizm daha fazladır. Agresif seyirlidirler, sık mitoz ve tümör nekrozu görülür (25,29).

f. Solid Trabeküler Papiller Tiroid Kanseri

Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında solid, trabeküler ve insüler büyüme paterni bulunan tümörlerdir. Tümör tabakalarını ayıran ince fibrovasküler bantlar bulunur, nadiren yoğun skleroz gösterir. Tümör nekrozu ve yüksek mitotik oran görülmez. Çocuklarda yaygın izlenen bir papiller tiroid kanseri tipidir (25,29).

g. Diffüz Sklerozan Tip Papiller Tiroid Kanseri

Yoğun skleroz, çok sayıda psammoma cisimciğinin izlendiği, yaygın lenfatik permeasyonun bulunduğu zemininde kronik lenfositik tiroiditin olduğu nadir görülen bir papiller tiroid kanseri tipidir. Tek lobun tamamı ya da tiroid bezinin tamamının tümöral tutulumu gelişir ancak belirgin kitlesel lezyon bulunmaz.

Skumöz metaplazi gösteren solid yuvalar ve papillalardan oluşan bir tümör tipidir (25,29).

h. Warthin Benzeri Tiroid Papiller Kanseri

Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) zemininde gelişen infiltratif bir tümör tipidir. Lenfoplazmasitik infiltrasyon içeren papiller korlara sahip onkositik hücrelerden oluşurlar. Morfolojik yapıları itibari ile tükürük bezinin Warthin tümörüne benzerler (25,29).

i. Onkositik Tiroid Papiller Kanseri

Tümörün tümü, papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini gösteren onkositik hücrelerle kaplıdır. İyi gelişmiş papillalardan oluşan nadir görülen bir papiller tiroid kanseri türüdür (25,29).

2.12.4. Tiroidin Onkositik Karsinomu

2022 WHO sınıflamasına göre tiroidin onkositik karsinomu, %75'inden fazlası papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini ve yüksek dereceli özelliklerini göstermeyen onkositik hücrelerden oluşan, invaziv, malign bir folliküler hücre neoplazisidir. Onkositik hücreler fonksiyonunu kaybetmiş mitokondrilerin birikimi sonucu oluşan bol granüler eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler (29).

Onkositik karsinomlar genellikle soliter olan yuvarlak veya oval şekilli nodüllerdir. Ortalama boyutları 30-40 mm'dir ve kapsüllü yapıdadırlar (25).

Benign hali olan onkositik adenomdan USG bulguları ile ayırt edilmesi güçtür ancak neoplazinin boyutu arttıkça malign olma ihtimali artmaktadır. Kapsülleri onkositik adenomlara göre daha kalındır (25).

Onkositik karsinoma neden olabilecek herhangi bir risk faktörü tanımlanmamıştır (29).

Lezyonun karsinom-adenom ayrımı vasküler ve kapsüler invazyon durumuna göre belirlenir. Tümör boyutunun, nükleer atipinin, pleomorfizmin, mitozun veya histolojik paternin neoplazinin ayrımında yeri bulunmamaktadır (51).

Folliküler karsinoma benzer yapıdadırlar. Folliküler karsinoma benzer şekilde minimal invaziv, enkapsüle anjioinvaziv ve geniş invazyon gösteren tipleri mevcuttur (25).

Foliküler karsinomdan farklı olarak %30 oranında hematojen yayılım (folliküler karsinom venöz yolla yayılır) gösterebilirler, daha agresif seyrederler, ekstratiroidal uzanım, lokal rekürrens ve lenf nodu metastazı daha sık görülür (51).

Mortalite %10-80 arasında olup ileri yaş, tümör boyutunun 40 mm üzeri olması ve ileri vasküler invazyon olması, ekstratiroidal uzanım, uzak metastaz varlığı kötü prognoz göstergeleridir (29).

2.12.5. Foliküler Hücre Kökenli Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu

Genellikle iyi seyir gösteren folliküler hücre kaynaklı diferansiye tiroid karsinomları (papiller ve folliküler karsinom) ile kötü prognoza sahip anaplastik tiroid karsinomu arasında bir seyir sahip tiroid karsinom grubunu tanımlamak için yıllardır süren tartışmalar mevcuttur.

2017 yılında Turin kriterleri ile az diferansiye tiroid karsinomları (poorly differentiated thyroid carcinomas-PDTC) tanımlanmıştır. 2022 yılında WHO klasifikasyonu ile 2 alt gruptan oluşan folliküler hücre kökenli yüksek dereceli anaplastik olmayan tiroid karsinomu kavramı ortaya konulmuştur. Bu grup 2 alt gruptan oluşmakta olup bunlar;

1. Az diferansiye tiroid karsinomu
2. Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomudur.

Bu karsinomlar folliküler hücre kaynaklı, mitotik aktiviteli ve tümör nekrozu içeren anaplastik özelliklere sahip olmayan karsinomlardır (29).

Her iki tümör de nadir görülür. Hastalar ortalama 55-65 yaşlarında tanı alırlar.

Genellikle büyük boyutludurlar, çoğunlukla 40-60 mm civarındadırlar. Makroskopik olarak solid özellik gösterirler, invazivdirler, çevrelerinde kapsül bulunur. Ekstratiroidal uzanım, vasküler invazyon, perinöral, kas, yumuşak doku infiltrasyonları görülebilir. %30-50 civarında lenf nodu metastazı görülebilmektedir (51).

Az diferansiye tiroid karsinomu, folliküler hücre kaynaklı karsinomların sitolojik farklılaşmasını kaybetmiş ancak anaplastik karsinomların özelliklerini göstermeyen tümörlerdir. Solid, trabeküler ya da insular büyüme paterni gösterebilirler. Tümörün içinde az diferansiye tiroid karsinomu görünümü ile birlikte papiller veya folliküler tiroid karsinomuna ait görünüm izlenebilir.

Bununla birlikte belirgin nükleer pleomorfizme sahip anaplastik hücre odakları da görülebilmektedir, bu durumda anaplastik hücre karsinomuna gidiş düşünülmelidir. Az diferansiye tiroid karsinomu tanısı Turin kriterleri ile konulmaktadır. Bu kriterler;

- Anaplastik karsinom bulgularının olmaması
- Solid/trabeküler/insular büyüme paternlerinden birinin olması
- Papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerinin olmaması
- Mitoz sayısının 2 mm²'de 3'ten fazla olması, tümör nekrozu varlığı, kıvrımlı nükleus varlığı özelliklerinden en az birinin olması şeklindedir.

Diferansiye yüksek dereceli tümörler ise folliküler hücre kaynaklı karsinomların tipi morfolojik ve sitolojik hücre özelliklerini korurlar. Papiller karsinomun nükleer özelliklerini koruyan hücreler de pleomorfizmli hücreler de görülebilmektedir. Tanı kriterleri;

- Anaplastik karsinom bulgularının olmaması
- Papiller/folliküler/solid büyüme paternlerinden birini göstermesi
- Herhangi bir nükleer özellik görülebilir
- Tümör nekrozu veya mitoz sayısının 2 mm²'de 5'ten fazla olması şeklindedir.

Az diferansiye tiroid karsinomu gibi diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu da anaplastik tiroid karsinomuna ilerleyebilmektedir.

Az diferansiye tiroid karsinomunda RAS mutasyonu baskın iken diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomunda BRAF mutasyonu baskındır.

Tanı anında %20-25 oranında uzak metastaz görülürken mortalite oranı %30'dur (25,29).

2.12.6. Anaplastik Tiroid Karsinomu (ATK)

Anaplastik tiroid karsinomu, bütün tiroid malignitelerinin %1-4'ünü oluşturur. Nadir görülen, kötü prognozlu, hızlı progresyon gösteren ve tanı anında genellikle lokal ve uzak metastazların eşlik ettiği bir tümördür.

1 yıllık sağ kalım yaklaşık %20-50 civarındadır (53).

Her iki lobu tutan büyük boyutlu, sıklıkla hemoraji, nekroz ve ekstratiroidal büyüme gösteren tümörlerdir. Diferansiyasyon göstermeyen, belirgin mitotik

aktiviteli, nükleer pleomorfizimli, atipik mitoz gösteren hücrelerden oluşan; anjiolenfatik invazyon ile karakterli infiltratif malignitelerdir. Fokal skuamöz özelliklere sahip veya tamamen skuamöz özellikte de olabilir (25,54).

2.13. Tiroidin C Hücre Kökenli Karsinomu

2.13.1. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK)

Kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerden kaynaklanan malign bir tümördür. Tiroid karsinomlarının %1-2'sini oluştururlar. %70 oranında sporadik, %30 oranında familial olabilirler. Sporadik olanlar genellikle 40-60 yaş civarında görülürken familial olanlar ortalama 35 yaşta ortaya çıkar. Familial medüller kanser, genellikle RET geni mutasyonu sonrası ortaya çıkmakta ve MEN 2 sendromları ile birlikte görülmektedir. Sporadik medüller kanser genellikle tek taraflı ve tek odaklı olup familial medüller kanser genellikle bilateral tutulumla seyreder ve multiple odaklıdır (55).

Tümörler genellikle iyi sınırlıdır, kapsüllü değildirler. Çapı 10 mm'den küçük olan medüller karsinomlar; medüller mikrokarsinom olarak adlandırılır.

Solid, insüler ve trabeküler büyüme paterni, düşük veya orta derecede nükleer atipi gösterebilirler. Nadire nükleer psödo-inklüzyonlar görülebilir. Genellikle mitotik aktivite düşüktür ve tümör nekrozu görülmez.

Vakaların %50-90'ında kalsitonin kaynaklı stromal amiloid birikimi görülür, kalsitonin %95 pozitifdir.

Medüller tiroid karsinomunun güncel değerlendirmesinde düşük ve yüksek dereceli olmak üzere 2 grup şeklinde değerlendirme kabul görmektedir. Bu sınıflamada 3 farklı değerlendirme tipi bulunmaktadır. Bunlar;

- 2 mm²'de 5 veya daha fazla mitoz varlığı
- %5 üzerinde KI-67 proliferasyonu
- Tümör nekrozu varlığıdır.

Bu 3 durumdan herhangi birinin varlığında tümör yüksek dereceli olarak tanımlanmaktadır (25).

2.14. Medüller ve Folliküler Hücre Kaynaklı Mikst Karsinomlar

Medüller ve folliküler hücre kaynaklı mikst karsinomlar, hem medüller hem de folliküler neoplazmların morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini taşıyan nadir tiroid tümörleridir. Hem medüller hem de folliküler neoplazmların morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini gösterdiğinden, patologlar ve cerrahlar için tanısal bir zorluk oluşturlar. Serum kalsitonin ve tiroglobulin seviyelerinin ölçülmesi tanıya yardımcıdır. Tedavi esasen cerrahidir ve total tiroidektomi ile lenf nodu diseksiyonunu içerir (56).

2.15. Tiroidin Tükürük Bezi Benzeri Karsinomu

Tiroidin tükürük bezi benzeri karsinomları bir başka nadir görülen tiroid bezi karsinomu olup 2 alt türü mevcuttur. Bunlar; mukoepidermoid karsinom ve tükürük bezi tipi sekretuvar karsinomdur (56).

2.16. Belirsiz Histogenetikli Tiroid Tümörleri

2022 WHO sınıflamasına eklenen yeni bir alt grup belirsiz histogenetikli tiroid tümörleridir. Bu tümörler eozinofilik sklerozan mukoepidermoid karsinom ve kribriiform tiroid karsinomudur. Hastaların çoğunda APC gen mutasyonu mevcut olup bu tümör familial adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu ile birlikte görülebilmektedir (24).

2.17. Tiroidin Timik Tümörleri

Tiroid bezinin timik epitelyal diferansiyasyonu sonucu oluşan malign bir tümördür. Kadınlarda ve yetişkin popülasyonda daha sık görülür (56).

2.18. Embriyonal Tiroid Neoplazileri

Tiroblastoma, primitif foliküler hücreler, küçük hücreler ve mezenkimal stromadan oluşan çok nadir görülen, yüksek dereceli bir embriyonal tiroid neoplazmidir. Diğer organlarda izlenen blastomalar gibi, tiroblastoma da DICER1 genindeki mutasyonlar ile ilişkilidir (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2020-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda opere edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya multidisipliner endokrin cerrahi konseyinde operasyon kararı alınarak tiroidektomi yapılan hastalar dahil edilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (25.04.2024 tarih ve TBAEK-267 No'lu karar) alınmıştır (Ek-1). Hastaların tüm verilerine her hasta için özel oluşturulan hasta dosyası ve elektronik medikal kayıtlar üzerinden ulaşıldı ve bu veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Dışlanma kriterleri:

- Preoperatif dönemde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmamış hastalar (Graves hastalığı vb. nedenlerle opere edilen hastalar)
- 18 yaş altı, 80 yaş üstü hastalar
- Preoperatif biyopsi alınan nodülün lokalizasyonu ya da postoperatif korelasyonun uyumsuz olduğu hastalar
- Takiplerine devam edilemeyen hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalar; demografik özellikleri, American Society of Anesthesiologist (ASA) skorları ve komorbid durumları açısından değerlendirildi.

Laboratuvar değerlendirmesinde, preoperatif ve postoperatif serum kalsiyum, parathormon, D vitamini değerleri ve preoperatif tiroid hormonları incelendi.

Hastaların preoperatif dönemde kullandıkları medikal tedavi durumları değerlendirildi. Kliniğimizde preoperatif olarak her hastaya fleksible endoskop ile laringoskopik vokal kord değerlendirmesi yapılmakta olup çalışmaya dahil edilen hastalarda patolojik bulgusu olan hastalar kaydedildi.

Çalışmaya preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastalar dahil edildiği için her hastada en az 1 adet biyopsi sonucu bulunmaktadır. İkinci bir nodülden biyopsi alınan hastaların 2. nodül biyopsileri ayrı olarak değerlendirildi.

Biyopsi alınan tüm nodüllerin Bethesda 2023 sınıflamasına göre sonuçları ile tekrar biyopsi yapıldıysa biyopsi sonuçları kaydedildi.

USG, BT gibi görüntülemelerde tespit edilen ancak malignite açısından şüpheli görünüm olmaması veya biyopsi gerekliliği görülmemesi nedeniyle biyopsi

alınmayan insidental nodüllerin de patoloji sonuçları, lokalizasyonları, boyutları değerlendirildi.

Biyopsi alınan nodüllerin boyutları, biyopsi alınmayıp insidental olarak düşük riskli neoplazi ve malignite tespit edilen nodüllerin boyutları preoperatif ultrasonografik değerlendirmelerine göre tespit edilip kaydedildi. Nodülün patolojide tespit edilen boyutu ve düşük riskli neoplazi veya malign tanı alması halinde tümörün boyutu ayrı olarak kaydedildi.

Patoloji sonuçlarının tamamı WHO 2022 tiroid klasifikasyonuna göre tekrar revize edilerek değerlendirmeye alınmıştır. Bu sınıflamaya göre patoloji sonucu düşük riskli neoplazi veya malign ise tanısı olan nodüllerin tümör boyutları da kaydedildi.

Hastalar intraoperatif sternotomi uygulanması, yerleştirilen dren sayısı ve postoperatif mortalite durumlarına göre de değerlendirilmeye alındı.

3.1. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan nicel türdeki verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım gösterdiği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplar arası t testi yapılmıştır. Nitel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Ki-Kare analizi yapılmıştır. Nicel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 521 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 366'sı kadın (%70,4), 155'i erkek (%29,6) cinsiyettedir.

Yaş grubu dağılımı olarak; 18-40 yaş arası 155 hasta (%29,7), 41-60 yaş arası 250 (%48) ve 61-80 yaş arası 116 (%22,3) hasta mevcuttur. Ortalama yaş 48,8 olup hastaların yaş aralığı 18-78'dir.

173 (%33,2) hastanın ASA skorlamasının 1, 326 (%62,6) hastanın ASA skorlamasının 2, 22 (%4,2) hastanın ASA skorlamasının 3 olduğu görülmüştür. ASA skorlaması 4 olan hasta bulunmamaktadır.

Hastalar komorbid hastalık açısından değerlendirildiğinde 170 (%32,6) hastada herhangi bir komorbid hastalık izlenmemiş olup 351 (67,4%) hastada komorbidite varlığı görülmüştür. En sık görülen komorbid hastalık %27,8 oranı ile hipertansiyondur. Hastaların diğer komorbidite oranları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun komorbidite oranları

Komorbidite		
	Var	Yok
Tamamı	%67,37	%32,63
Diabetes Mellitus	%19,96	%80,04
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	%6,14	%93,86
Hiperlipidemi	%7,3	%92,7
Astım-KOAH	%11,5	%88,5
KBY	%1,5	%98,5
Tiroid-Paratiroid Hastalığı	%16,89	%83,11
Hipertansiyon	%27,84	%72,16
Ritm Bozukluğu	%4,8	%95,2
Serebrovasküler Olay	%1,34	%98,66
Diğer	%30,71	%69,29

465 (%89,3) hastanın soygeçmişinde tiroid hastalığı öyküsü yokken 56 (%10,7) hastada soygeçmişte tiroid patolojisinin olduğu görülmüştür.

Toplamda 66 (%12,7) hastanın preoperatif dönemde hipotiroidi nedeniyle levotiroksin hormon kullanımı olduğu görülmüştür. 64 (%12,3) hastanın ise preoperatif dönemde hipertiroidi nedeniyle anti tiroid tedavi kullanımı mevcuttur. Preoperatif tiroid fonksiyon testi değerlendirilmesinde ötiroid 445 (%85,4) hasta izlenmiştir. Preoperatif hipertiroidi için medikasyon kullanımı olan 64 hastanın mevcut medikasyon kullanımının efektif olması nedeniyle subklinik hipertiroidi 38 (%7,3) hastada, hipertiroidi 11 (%2,1) hastada görülmüştür. Benzer şekilde preoperatif levotiroksin hormon kullanımı olan 66 hasta mevcut olup, subklinik hipotiroidi 25 (%4,8) hastada, hipotiroidi 2 (%0,4) hastada görülmüştür.

521 hastanın 516'sında (%98,8) preoperatif fleksible endoskop ile laringoskopik vokal kord değerlendirmesi doğal izlenmiştir. Kalan 5 (%1,2) hastada patoloji mevcut olup hastaların hepsi daha önce operasyonu olmayan hastalardır. Preoperatif fleksible endoskop ile laringoskopik vokal kord değerlendirmesinde patoloji izlenen hastalar çoğunlukla preoperatif dönemde malignite tanısı olan ve kitleye sekonder patoloji seyredilen hastalardır. 2 hastada basıya sekonder sağ vokal kordda paramedian hatta paralizi, 2 hastada ise sol vokal kordda paralizi izlenmiştir. Solda paralizisi mevcut olan bir hastanın postoperatif fleksible endoskop ile laringoskopik vokal kord değerlendirmesinde paralizi görülmemiştir. Anaplastik tiroid karsinomu tanılı, plonjuan guatr'ı olan bir hastada bilateral vokal kordlarda paralizi izlenmiş olup hastanın operasyonunda sternotomi yapılmıştır. İntraoperatif olarak Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı operasyona dahil olmuş ve hastaya trakeostomi uygulanmıştır.

508 (%97,5) hasta daha önce herhangi bir tiroid veya paratiroid operasyonu geçirmemiştir. 13 (%2,5) hasta daha önce tiroid patolojileri nedeniyle opere olmuştur.

Ortalama operasyon süresi 1,4 saat olarak görülmüştür.

Hastaların 8'ine (%1,5) sternotomi uygulanmıştır.

521 hastanın 2'sinde (%0,4) postoperatif erken dönemde mortalite gelişmiştir. Hastaların her ikisinde de plonjuan guatr ve buna bağlı trakea basısı ve trakea darlığı mevcuttur. Hastaların birinde trakea basısı ve kronik obstrüktif

akciğer hastalığı nedeniyle operasyondan 4 ay önce trakeostomi öyküsü mevcuttu. Hastaya uygulanan subtotal tiroidektomi sonrası servis takiplerinde solunum arresti gelişmiş ve buna bağlı kardiyak arrest nedeniyle hasta exitus olmuştur.

Diğer hastaya intraoperatif trakeostomi açılmıştır. Postoperatif uzun dönem yoğun bakım takip ihtiyacı olan hastada dirençli trakeal aspirat üremeleri gelişmiştir. Buna bağlı antibiyoterapi sonrası akut böbrek yetmezliği gelişen hastanın preoperatif atrial fibrilasyon (AF) tanısı mevcut olup af ve akut böbrek yetmezliğine bağlı olarak hasta yoğun bakım takiplerinde exitus olmuştur.

455 (%87,3) hastaya çift dren, 50 (%9,6) hastaya tek dren, 12 (%2,3) hastaya üç dren, 4 (%0,8) hastaya 4 dren yerleştirilmiştir. 3 veya 4 dren yerleştirilen hastalar eş zamanlı sternotomi veya boyun disseksiyonu yapılan hastalardır.

Cerrahi prosedür olarak; 419 (%80,4) hastaya total tiroidektomi, 39 (%7,5) hastaya total tiroidektomi ile birlikte boyun disseksiyonu, 22 (%4,2) hastaya sağ hemitiroidektomi, 21 (%4) hastaya sol hemitiroidektomi, 12 (%2,3) hastaya tamamlayıcı tiroidektomi, 8 (%1,5) hastaya endoskopik tiroidektomi uygulanmıştır.

Nodül boyutları her 3 boyut milimetre (mm) cinsinden olacak şekilde, preoperatif ultrasonografi değerlendirmelerine göre kaydedilmiştir. Biyopsi alınan ilk nodülün ortalama boyutu 22,4x17,3x17,7 mm olarak görülmüştür. Postoperatif patolojik değerlendirmede nodül boyutları benzer şekilde kaydedilmiş olup biyopsi alınan ilk nodülün ortalama patolojik boyutu 21x16,9x16,4 mm olarak görülmüştür. Biyopsi alınan nodülde düşük riskli neoplazi veya malignite tespit edilen hastaların tümör boyutları da mm cinsinden değerlendirilip kaydedilmiştir. Biyopsi alınan ilk nodülü düşük riskli neoplazi veya malign gelen hastalarda ortalama tümör boyutunun 10 mm olduğu görülmüştür.

521 hastanın 164'ünde (%31,09) biyopsi alınan ikinci nodül bulunmaktadır. Biyopsi alınan ikinci bir nodül olan hastalarda ortalama boyutun 5,8x4,6x7,7 mm olduğu görülmüştür. Postoperatif patolojik değerlendirmede ortalama nodül boyutunun 5,2x4,2x4,3 mm olduğu, patoloji sonucu düşük riskli neoplazi veya malign olan hastalarda ortalama tümör boyutunun 1,3 mm olduğu görülmüştür.

Biyopsi alınmayan nodülü olan hastalarda nodül boyutu ortalaması 7,7x6x6,2 mm, biyopsi alınmayan ikinci bir nodülü olan hastalarda nodül boyutu ortalaması 3,5x2,8x2,9 mm'dir. Biyopsi alınmayan insidental nodülde düşük riskli neoplazi

veya malignite görülen hastalarda tümör boyutları ayrı olarak kaydedilmiştir. Birinci insidental nodülde tümör görülen hastalarda ortalama tümör boyutu 1,2 mm, ikinci insidental nodülde ortalama tümör boyutu 0,6 mm'dir.

Biyopsi alınan nodüller yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde biyopsi alınan birinci nodülün en sık sağ orta kesimde 521 hastanın 109'u (%20,9) yerleşim gösterdiği, ikinci nodülün ise en sık sol orta kesimde 164 hastanın 41'i (%25,3) yerleşim gösterdiği görülmüştür.

Tablo 4.2. Biyopsi alınan nodüllerin yerleşim yerleri

Biyopsi Alınan Nodüllerin Yerleşim Yerleri		
Yerleşim Yeri	Birinci Nodül (n:521)	İkinci Nodül (n:164)
Sağ Üst Kesim	40 (%7,7)	8 (%4,87)
Sağ Orta Kesim	109 (%20,9)	35 (%21,3)
Sağ Alt Kesim	71 (%13,6)	24 (%14,6)
Sağ Lob Tamamı	57 (%10,9)	2 (%1,21)
Sol Üst Kesim	18 (%3,5)	5 (%3,04)
Sol Orta Kesim	90 (%17,3)	41 (%25)
Sol Alt Kesim	66 (%12,7)	30 (%18,29)
Sol Lob Tamamı	39 (%7,5)	9 (%5,48)
İsthmus	31 (%6)	10 (%6,09)

Tablo 4.3. Biyopsi alınan ilk nodülün preoperatif Bethesda sonuçları ve postoperatif histopatolojileri

Biyopsi Alınan İlk Nodül Bethesda Sınıflaması						
	Bethesda 1 (n:49)	Bethesda 2 (n:71)	Bethesda 3 (n:169)	Bethesda 4 (n:23)	Bethesda 5 (n:125)	Bethesda 6 (n:84)
Biyopsi Alınan İlk Nodül Ana Patoloji ve Patoloji Türleri						
Benign	32 (%65,3)	57 (%80,3)	111 (%65,7)	10 (%43,5)	33 (26,4)	4 (%4,8)
Foliküler Nodüler Hastalık	32 (%65,3)	55 (%77,5)	104 (%61,5)	6 (%26,1)	29 (%23,2)	4 (%4,8)
Foliküler Adenom	0 (%0,0)	1 (%1,4)	3 (%1,8)	2 (%8,7)	2 (%1,6)	0 (%0,0)
Papiller Yapılı Foliküler Adenom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Onkositik Adenom	0 (%0,0)	1 (%1,4)	3 (%1,8)	2 (%8,7)	2 (%1,6)	0 (%0,0)
Düşük Riskli Neoplazi	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%1,8)	2 (%8,7)	2 (%1,6)	0 (%0,0)
NIFT-P	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%1,2)	2 (%8,7)	2 (%1,6)	0 (%0,0)
Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümör	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Hyalinize Trabeküler Tümör	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Malign	17 (%34,7)	14 (%19,7)	55 (%32,7)	11 (%47,8)	90 (%72)	80 (%95,2)
Foliküler Tiroid Karsinomu	1 (%2)	0 (%0,0)	3 (%1,8)	1 (%4,3)	4 (%3,2)	1 (%1,2)
İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyantlı Papiller Karsinom	1 (%2)	0 (%0,0)	4 (%2,4)	1 (%4,3)	3 (%2,4)	1 (%1,2)
Papiller Tiroid Karsinomu	13 (%26,5)	10 (%14,1)	39 (%23,07)	6 (%26,1)	76 (%60,8)	67 (%79,8)
Onkositik Karsinom	1 (%2)	1 (%1,4)	3 (%1,8)	2 (%8,7)	1 (%0,8)	1 (%1,2)
Diferansiye Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu	0 (%0,0)	2 (%2,8)	4 (%2,4)	0 (%0,0)	2 (%1,6)	4 (%4,8)
Anaplastik Karsinom	1 (%2)	1 (%1,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%1,2)
Medüller Karsinom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%1,2)	1 (%4,3)	4 (%3,2)	5 (%6)

Preoperatif Bethesda sınıflamasına göre Bethesda 1, 2 ve 3 gruplarında nihai patoloji açısından benign sonuçlar daha fazlayken Bethesda 4, 5 ve 6 gruplarında malign sonuçlar anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p<0,001$).

Benign patolojiler arasında folliküler nodüler hastalık daha fazlayken malign patolojiler arasında papiller tiroid kanseri daha fazlaydı ($p<0,001$).

Preoperatif biyopsi sonucu Bethesda 1 ile uyumlu gelen 49 hastanın 32'sinin (%65,3) nihai patolojisi benign sonuçlanmış olup, 17 (%34,7) hastanın patolojisi malign sonuçlanmıştır. Hiçbir hastada postoperatif düşük riskli neoplazi patolojisi ile karşılaşılmemiştir. Patolojik tanıların alt grupları incelendiğinde benign patoloji sonucu olan hastaların tamamı folliküler nodüler hastalık tanısı almıştır. Malign patoloji sonucu olan 17 hastanın 13'ünde papiller tiroid karsinomu görülürken 1 hastada anaplastik karsinom, 1 hastada folliküler tiroid karsinomu, 1 hastada onkositik karsinom, 1 hastada invaziv enkapsüle folliküler varyantlı papiller karsinom görülmüştür.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi Bethesda 2 ile uyumlu olan toplamda 71 hasta mevcut olup bu hastaların 57'sinde (%80,3) nihai patoloji benign sonuçlanmıştır. 14 (%19,7) hastanın patolojisi malign sonuçlanmıştır. Bethesda 1 grubuyla benzer şekilde nihai patolojisi düşük riskli neoplazi olan herhangi bir hasta bulunmamaktadır. Patolojisi benign olarak neticelenen 57 hastanın 55'inin (%96,4) hastanın patolojik alt tipi folliküler nodüler hastalık olarak belirlenmiştir. Birer hastanın folliküler adenom ve onkositik adenom patoloji sonuçları mevcuttur. Patoloji sonucu malign olan 14 hastanın 10'unda (%71,4) patoloji papiller karsinom ile uyumlu, 1 hastanın onkositik karsinom ile uyumlu, 2 hastanın diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu ile uyumlu, 1 hastanın ise anaplastik karsinom ile uyumlu görünüm mevcuttur.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi Bethesda 3 olan grup en büyük grup olup toplamda 169 hasta mevcuttur. 111 (%65,7) hastanın postoperatif patoloji sonucu benign, 3 (%1,8) hastanın düşük riskli neoplazi, 55 (%32,5) hastanın ise malign olduğu görülmüştür. Bu grupta patoloji tanısı benign sonuçlanan 111 hastadan 104'ünün (%93,6) patolojik alt türü folliküler nodüler hastalık ile uyumludur. 3'er hastanın sonucu folliküler adenom ve onkositik adenom ile uyumludur. 1 hastanın sonucu papiller yapıli folliküler adenom ile uyumlu gelmiştir. Patoloji tanısı düşük

riskli neoplazi olan 3 hastanın 2'sinin sonucu NIFT-P ile, 1 hastanın sonucu malignite potansiyeli belirsiz tümör ile uyumludur. Postoperatif patoloji sonucu malign olan 55 hastadan üçünün alt türü folliküler tiroid karsinomu, dördü invaziv enkapsüler folliküler varyantlı papiller karsinom, üçünün onkositik karsinom, dördünün diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu, ikisinin medüller karsinom ve 39 (%70,9) hastanın papiller karsinom olarak sonuçlanmıştır.

Preoperatif biyopsi sonucu Bethesda 4 ile uyumlu toplam 23 hasta mevcuttur. 10 (%43,5) hastanın postoperatif patolojisi benign sonuçlanırken 2 (%8,7) hastanın sonucu düşük riskli neoplazi ve 11 (%47,8) hastanın sonucu malign olarak belirlenmiştir. 10 benign sonuçlu hastanın 6'sında folliküler nodüler hastalık ve ikişer tanesinde folliküler adenom ve onkositik adenom sonuçları alınmıştır. Düşük riskli neoplazi olan 2 hastanın da alt türünün NIFT-P olduğu görülmüştür. Malign nihai patolojili hastaların ise 6'sında papiller tiroid karsinomu, 2'sinde onkositik karsinom, birer tanesinde ise medüller tiroid karsinomu, folliküler tiroid karsinomu ve invaziv enkapsüler folliküler varyantlı papiller karsinom görülmüştür.

Bethesda 5 grubunda toplamda 125 hasta mevcut olup en büyük 2. grubu oluşturmaktadır. 33 (%26,4) hasta benign tanı, 2 (%1,6) hasta düşük riskli neoplazi tanısı ve 90 (%72) hasta malign tanı almıştır. Nihai patolojisi benign olan 29 hastanın alt türü folliküler nodüler hastalık, 2'si folliküler adenom, 2'si onkositik adenomdur. Düşük riskli neoplazili 2 hastanın birinde NIFT-P birinde malignite potansiyeli belirsiz tümör görülmüştür. Malign hastaların 76'sında papiller tiroid karsinomu, 4'ünde medüller karsinom, ikisinde diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu, birinde onkositik karsinom, dördünde folliküler karsinom, üçünde ise invaziv enkapsüler folliküler varyantlı papiller karsinom mevcuttur.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu Bethesda 6 olan toplamda 84 hasta mevcuttur. Bu hastaların da hiçbirisi postoperatif olarak düşük riskli neoplazi tanısı almamıştır. 4 (%4,8) hastanın patolojisi benign sonuçlanmıştır. Kalan 80 (%95,2) hastanın patolojisi malign sonuçlanmıştır. Benign sonuçlu 4 hastanın 4'ünde de folliküler nodüler hastalık görülmüştür. 80 hastanın 67'sinde (%83,75) papiller tiroid karsinomu, 5'inde medüller karsinom, 4'ünde diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu, birer hastada ise anaplastik karsinom, onkositik karsinom, folliküler tiroid karsinomu ve invaziv enkapsüler folliküler varyantlı papiller karsinom görülmüştür.

Tablo 4.4. Biyopsi alınan ikinci nodülün preoperatif Bethesda sonuçları ve postoperatif histopatolojileri

Biyopsi Alınan İkinci Nodül Bethesda Sınıflaması						
	Bethesda 1 (n:31)	Bethesda 2 (n:68)	Bethesda 3 (n:48)	Bethesda 4 (n:1)	Bethesda 5 (n:12)	Bethesda 6 (n:4)
Biyopsi Alınan İkinci Nodül Bulunmayan Hastalar (n:357)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Biyopsi Alınan İkinci Nodül Ana Patoloji ve Alt Türü						
Benign	22 (%71)	60 (%88,2)	31 (%64,6)	1 (%100)	2 (%16,7)	1 (%25)
Foliküler Nodüler Hastalık	22 (%71)	59 (%86,8)	30(%62,5)	0 (%0,0)	2 (%16,7)	1 (%25)
Foliküler Adenom	0 (%0,0)	1 (%1,5)	1 (%2,1)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Papiller Yapılı Foliküler Adenom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Onkositik Adenom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Düşük Riskli Neoplazi	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%6,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
NIFT-P	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümör	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3(%6,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Hyalinize Trabeküler Tümör	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Malign	9 (%29)	8 (%11,8)	14 (%29,2)	0 (%0,0)	10 (%83,3)	3 (%75)
Foliküler Tiroid Karsinomu	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1 (%2,1)	0 (%0,0)	2 (%16,7)	0 (%0,0)
İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyantlı Papiller Karsinom	0 (%0,0)	2 (%2,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Papiller Tiroid Karsinomu	6 (%19,3)	5 (%7,4)	13 (%27,1)	0 (%0,0)	7 (%58,3)	3 (%75)
Onkositik Karsinom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Diferansiye Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Anaplastik Karsinom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Medüller Karsinom	2 (%6,5)	1 (%1,5)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%8,3)	0 (%0,0)

521 hastanın 164'ünde ikinci bir nodülden de biyopsi alınmıştır. Kalan 357 hastanın tek nodülden biyopsisi mevcuttur.

164 hastanın preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsileri değerlendirildiğinde Bethesda 1 sonuçlu 31 hasta, Bethesda 2 sonuçlu 68 hasta, Bethesda 3 sonuçlu 48 hasta, Bethesda 4 sonuçlu 1 hasta, Bethesda 5 sonuçlu 12 hasta, Bethesda 6 sonuçlu 4 hasta mevcuttur.

Bethesda 1 grubundaki 31 hastanın 22'sinin nihai patolojisi benign olup tüm hastaların alt türü folliküler nodüler hastalıktır. Düşük riskli neoplazi hiçbir hastada görülmezken 9 hastanın nihai patolojisi maligndir. Bu malign hastaların 6'sının alt türü papiller tiroid karsinomu, 2'si medüller karsinom, biri folliküler tiroid karsinomudur.

Bethesda 2 grubunda toplamda 68 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 60'ının patoloji sonucu benigndir, düşük riskli neoplazi bulunmamaktadır. 8 hastanın sonucu maligndir. 60 benign sonuçlu hastanın 59'unda folliküler nodüler hastalık birinde ise folliküler adenom görülmüştür. Malign hastaların dağılımı ise 5 papiller tiroid karsinomu, 1 medüller karsinom, 2 invaziv enkapsüle folliküler varyantlı papiller karsinom şeklindedir.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu Bethesda 3 olan toplamda 48 hasta mevcuttur. Bu hastaların 31'inin (%64,6) nihai patolojisi benign olup 30'u folliküler nodüler hastalık, biri folliküler adenom alt tipindedir. Toplamda 14 (%29,2) hastanın sonucu malign olup bu hastaların 13'ünün patolojik alt tipi papiller tiroid karsinomu, birinin alt türü ise folliküler tiroid karsinomu ile uyumludur.

Bethesda 4 grubunda yalnızca 1 hasta bulunmaktadır ve hastanın nihai patolojisi düşük riskli neoplazi olup alt türü onkositik adenom ile uyumludur.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu Bethesda 5 ile uyumlu olan toplamda 12 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 2'sinin (%16,7) benign, 10'unun (%83,3) patolojisi malign sonuçlanmıştır. Benign patoloji sonucu olan 2 hastanın da alt türü folliküler adenomdur. Malign patolojili 10 hastanın 7'sinin alt türü papiller karsinom, 2'sinin alt türü folliküler karsinom, birinin alt türü medüller karsinom ile uyumludur.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu Bethesda 6 ile uyumlu olan toplamda 4 hasta mevcuttur. Bu 4 hastadan yalnızca birinin nihai patolojisi benign olup folliküler adenom alt tipindedir. Kalan 3 hastanın nihai patolojileri malign olup alt türleri papiller karsinomdur.

374 (%71,8) hastanın biyopsi alınmayan en az bir tane insidental nodül mevcuttur. 196 (%37,6) hastada ise biyopsi alınmayan 2 nodül mevcuttur.

Yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde biyopsi alınmayan 1. nodüllerin en sık yerleşim yerinin %29,4 oranıyla sağ orta kesim olduğu görülmüştür. Biyopsi alınmayan ikinci insidental nodülde en sık yerleşim yeri %25,51 oranıyla sol orta kesimdir.

Tablo 4.5. Biyopsi alınmayan insidental nodüllerin radyolojik olarak yerleşim yerleri

Biyopsi Alınmayan Nodüllerin Yerleşim Yerleri		
Yerleşim Yeri	Birinci Nodül (n:374)	İkinci Nodül (n:196)
Sağ Üst Kesim	22 (%5,8)	14 (%7,14)
Sağ Orta Kesim	110 (%29,41)	29 (%14,79)
Sağ Alt Kesim	51 (%13,63)	35 (%17,85)
Sağ Lob Tamamı	4 (%1,06)	0 (%0)
Sol Üst Kesim	18 (%4,81)	13 (%6,63)
Sol Orta Kesim	100 (%26,73)	50 (%25,51)
Sol Alt Kesim	51 (%13,63)	36 (%18,36)
Sol Lob Tamamı	8 (%2,13)	2 (%1,02)
İsthmus	10 (%2,67)	17 (%8,67)

Biyopsi alınmayan bir nodülü bulunan toplamda 374 hasta (%71,8) mevcuttur. Bu hastaların 196'sında (%52,4) ultrasonografik olarak şüpheli bulgu barındırmayan ve biyopsi alınmayan ikinci bir nodül bulunmaktadır.

Biyopsi alınmayan insidental nodülü olan 374 hastanın 271'sinin (%72,7) patolojisi benign sonuçlanırken, 99'unun (%26,4) insidental nodülün patolojisi malign sonuçlanmıştır. 4 hastanın (%1,06) ise patolojisi düşük riskli neoplazidir.

Biyopsi alınmayan insidental nodülde malignite görülen hastalar tüm hasta grubunun %18,8'ini oluşturmaktadır. 99 hastanın 88'inin (%88,88) patolojisi papiller tiroid karsinom olarak sonuçlanmıştır.

Ultrasonografik olarak şüphe olmaması nedeniyle biyopsi alınmayan ikinci nodülü bulunan 196 hastanın 149'unun (%76,02) patolojisi benign, 2 hastanın (%1,02) patolojisi düşük riskli neoplazi ve 45 hastanın (22,9) patolojisi malign sonuçlanmıştır.

149 hastanın 146'sının patolojik alt türü folliküler nodüler hastalık olarak sonuçlanırken malign gruptaki 45 hastanın 43'ünün patolojik alt türü papiller tiroid kanseridir.

Biyopsi alınan nodüldeki patolojisi benign olup biyopsi alınmayan nodülün patolojisi malign sonuçlanan toplam 24 hasta (%4,6) mevcuttur.

Bütün parametreler yaş grupları ve cinsiyetlere göre karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.6. Biyopsi alınmayan insidental nodüllerin patoloji sonuçları

Biyopsi Alınmayan Nodüllerin Patolojik Dağılımı		
	Birinci Nodül	İkinci Nodül
Ana Patoloji		
Biyopsi Alınmayan İnsidental Nodül Bulunmayan Hastalar	147 (%28,2)	325 (%62,4)
Benign	271 (%52,2)	149 (%28,6)
Folliküler Nodüler Hastalık	268 (%51,43)	146 (%28)
Foliküler Adenom	2 (%0,4)	3 (%0,6)
Papiller Yapılı Folliküler Adenom	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Onkositik Adenom	1 (%0,2)	0 (%0,0)
Düşük Riskli Neoplazi	4 (%0,8)	2 (%0,4)
NIFT-P	2 (%0,4)	0 (%0,0)
Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümör	2 (%0,4)	2 (%0,4)
Hyalinize Trabeküler Tümör	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Malign	99 (%18,8)	45 (%8,6)
Folliküler Tiroid Karsinomu	1 (%0,2)	0 (%0,0)
İnvaziv Enkapsüle Folliküler Varyantlı Papiller Karsinom	1 (%0,2)	0 (%0,0)
Papiller Tiroid Karsinomu	88 (%16,9)	43 (%8,3)
Onkositik Karsinom	2 (%0,4)	0 (%0,0)
Diferansiye Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu	2 (%0,4)	0 (%0,0)
Anaplastik Karsinom	1 (%0,2)	0 (%0,0)
Medüller Karsinom	4 (%0,8)	2 (%0,4)

Her iki cinsiyet karşılaştırıldığında; yaş grubu, ASA skorlaması, komorbidite, soygeçmiş özelliği, preoperatif vokal kord muayenesinde patoloji ve daha önce geçirilmiş tiroid-paratiroid operasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Kadın hastalarda preoperatif dönemde levotiroksin hormonu kullanım oranı %15,8 olarak, erkek hastalarda ise %5,2 olarak görülmüştür. p değeri 0.0009 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

Antitiroid kullanımı açısından ise bu durumun tersi mevcuttur. Kadın hastalarda ATİ kullanım oranı %9,8, erkek hastalarda %18,2'dir. Erkek hastalarda ATİ kullanımı daha yüksek görülmüş olup p değeri 0.0082 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Benzer şekilde preoperatif TFT değerleri açısından iki grup değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidinin kadınlarda %6, erkeklerde %1,9 oranında olduğu; subklinik hipertiroidinin ise kadınlarda %5,2, erkeklerde %12,3 olduğu görülmüştür. Bu değerlendirmede p değeri 0,0185 olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi olan hastaların, medikasyon kullanan hastalardan daha az olma sebebi daha önce de belirtildiği üzere kullanılan medikasyonların etkisidir.

Her iki cinsiyet nodüllerin yerleşimi ve biyopsi alınan nodüllerin preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Nodül boyutları açısından değerlendirildiğinde erkek hastalarda biyopsi alınan ilk nodüldeki ortalama nodül boyutu 26,8x20,9x21,7 mm, kadın hastalarda 20,6x15,7x16 mm'dir. Biyopsi alınan ikinci nodüllerin erkeklerde ortalama boyutu 8,6x6,7x6,3 mm, kadınlarda ortalama boyutu 4,7x3,7x3,9 mm'dir. Her iki karşılaştırmada da erkek hastalarda nodül boyutunun kadın hastalardaki nodül boyutundan büyük olması istatistiksel anlamlı farklı görülmüştür ($p<0,001$).

Biyopsi alınmayan insidental nodüllerde her iki cinsiyette nodül boyutları ve tümör boyutları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

İki grup cerrahi endikasyon, uygulanan cerrahi prosedürler açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık bulunamamıştır.

Ancak sternotomi ve mortalite açısından yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık mevcuttur. Sternotomi yapılan 8 hastanın 7'si erkek cinsiyettedir. Erkek hastalarda sternotomi yapılan hastaların oranı %4,5, kadın hastalarda ise bu oran %0,3 olarak hesaplanmıştır. Kadın hastalarda postoperatif erken dönemde mortalite görülmemiştir. Exitus olan hastaların 2'si de erkektir. Her iki karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vermiş olup p değerleri sırasıyla; 0.0003 ve 0.0289 olarak hesaplanmıştır.

Yaş gruplarına göre dağılım değerlendirildiğinde ASA skorunun ve komorbiditenin ileri yaşla arttığı ve istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,0001$).

Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede preoperatif dönemde tiroid hormon replasmanı alan hastaların dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak ileri yaş grubunda antitiroid hormon kullanımında artış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,0001$).

Yaş gruplarına göre ayırmda özellikle biyopsi alınan nodül boyutlarında ve malign hastalarda tümör boyutlarında anlamlı farklılıklar görülmüştür.

Biyopsi alınan 1. nodülün USG boyutu:

- 18-40 yaş aralığı için:19,7x14,7x16,2 mm.
- 41-60 yaş aralığı için:22,2x17,5x17,2 mm.
- 60-80 yaş aralığı için:26,6x20,2x20,8 mm'dir.

Yaş grubu arttıkça nodül boyutu artışı olduğu görülmüştür. Yaş grupları arasındaki karşılaştırmanın p değeri 0,0007 görülmüştür ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur.

Biyopsi alınan 2. nodülün USG boyutları:

- 18-40 yaş aralığı için:3,1x2,4x2,5 mm.
- 41-60 yaş aralığı için:7x5,4x5,6 mm.
- 60-80 yaş aralığı için:7x5,6x5,3 mm'dir.

18-40 yaş arası grupta diğer gruplara göre nodül boyutu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş olup daha küçüktür. Ancak diğer 2 grupta istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

Biyopsi alınan ilk nodülün nihai patolojide görülen nodül boyutu

- 18-40 yaş arası için 18,2x14,6x14,1 mm, tümör varsa ortalama boyut 11,9 mm,
- 40-60 yaş arası için 21x16,8x16,2 mm, tümör varsa ortalama boyut 8,2 mm,
- 60-80 yaş arası için 24,8x20,3x20,1 mm, tümör varsa ortalama boyut 11,3 mm'dir.

Yaş grubu arttıkça preoperatif ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede nodül boyutunun artmakta olduğu görülmüş olup patolojik değerlendirmede de artış görülmüştür. p değeri 0,0027 olarak görülmüştür. Ancak nihai patolojide görülen tümör boyutları arasında yaşla birlikte değişen herhangi bir anlamlı farklılık görülmemiştir.

Biyopsi alınan ikinci nodülün nihai patolojide boyutu

- 18-40 yaş arası için 2,8x2,3x2,3 mm, tümör varsa ortalama boyut 1,4 mm,
- 40-60 yaş arası için 6,3x5,1x5,3 mm, tümör varsa ortalama boyut 1,3 mm,
- 60-80 yaş arası için 6,1x4,8x4,9 mm, tümör varsa ortalama boyut 1,3 mm'dir.

Bu karşılaştırmada diğer gruplardan farklı olarak orta yaş grubunda en büyük nodül boyutu görülmüş olup gruplar arası karşılaştırma yapıldığında p değerinin 0,0004 olduğu görülmüştür. Ancak tümör boyutları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Biyopsi alınmayan ilk nodülün USG ile değerlendirilen boyutları ise:

- 18-40 yaş arası için: 5,6x4,4x4,5 mm,
- 40-60 yaş arası için: 7,3x5,6x5,9 mm,
- 60-80 yaş arası için: 11,4x9,1x9,1 mm'dir.

Yaş grubu arttıkça nodül boyutu artmakta olup p değeri <0,0001 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur.

Biyopsi alınmayan ikinci nodülün USG boyutları

- 18-40 yaş aralığı için:2,3x1,8x1,9 mm,
- 40-60 yaş aralığı için:3,5x2,7x2,8 mm,
- 60-80 yaş aralığı için:5,3x4,5x4,4 mm'dir.

Benzer şekilde yaş grubu arttıkça nodül boyutu artmakta olup p değeri <0,0001'tür.

Biyopsi alınmayan ilk nodülün nihai patoloji değerlendirmesinde tümör görülen hastaların tümör boyutları ortalaması yaş grupları dağılımı:

- 18-40 yaş arası:1,6 mm,
- 40-60 yaş arası:0,9 mm,
- 60-80 yaş arası:1,5 mm'dir.

Biyopsi alınmayan ikinci nodülün nihai patoloji değerlendirmesinde tümör görülen hastaların tümör boyutları ortalaması yaş grupları dağılımı:

- 18-40 yaş arası:0,7 mm,
- 40-60 yaş arası:0,4 mm,
- 60-80 yaş arası:0,8 mm'dir.

Tümör boyutu değerlendirmesi yapıldığında hiçbir grup arası anlamlı farklılık görülmemiştir.

Preoperatif vokal kord muayenesi, preoperatif TFT değerleri ve daha önce geçirilmiş tiroid-paratiroid operasyon varlığı açısından 3 grup değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.7. Yaş gruplarına göre TFT değerleri dağılımı

TFT Değeri	18-40 Yaş	41-60 Yaş	61-80 Yaş
Ötiroid	141 (%91)	206 (%82,4)	98 (%84,5)
Subklinik Hipotiroidi	6 (%3,9)	17 (%6,8)	2 (%1,7)
Hipotiroidi	0 (%0)	1 (%0,4)	1 (%0,9)
Subklinik Hipertiroidi	6 (%3,9)	20 (%8,0)	12 (%10,3)
Hipertiroidi	2 (%1,3)	6 (%2,4)	3 (%2,6)

Aile öyküsü pozitifliği daha çok genç grupta görülmekte olup istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur.

Sağ ve sol hemitiroidektomiler tüm gruplarda benzer, total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi yaşla oransal olarak artmakta, boyun diseksiyonu ve endoskopik cerrahi genç grupta daha fazla görülmüştür.

Sternotomi yapılan hasta sayısı ve mortalite oranı ileri yaş grubunda daha yüksek olup istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur.

Tablo 4.8. Yaş gruplarına göre soygeçmiş, uygulanan cerrahi yöntem, sternotomi, mortalite karşılaştırması

Soygeçmiş	18-40 Yaş	41-60 Yaş	61-80 Yaş	p: 0.0031
Yok	128 (%82,6)	227 (%90,8)	110 (%94,8)	
Var	27 (%17,4)	23 (%9,2)	6 (%5,2)	
Cerrahi Prosedür	18-40 Yaş	41-60 Yaş	61-80 Yaş	p: 0.0003
Sağ Hemitiroidektomi	9 (%5,8)	10 (%4,0)	3 (%2,6)	
Sol Hemitiroidektomi	8 (%5,2)	10 (%4,0)	3 (%2,6)	
Total Tiroidektomi	110 (%71,0)	210 (%84,0)	99 (%85,3)	
Total Tiroidektomi-Boyun Diseksiyonu	22 (%14,2)	11 (%4,4)	6 (%5,2)	
Tamamlayıcı Tiroidektomi	0 (%0,0)	7 (%2,8)	5 (%4,3)	
Endoskopik Tiroidektomi	6 (%3,9)	2 (%0,8)	0 (%0,0)	
Sternotomi	18-40 Yaş	41-60 Yaş	61-80 Yaş	p: 0.0012
Yok	155 (%100,0)	248 (%99,2)	110 (%94,8)	
Var	0 (%0,0)	2 (%0,8)	6 (%5,2)	
Mortalite	18-40 Yaş	41-60 Yaş	61-80 Yaş	p: 0.0301
Yok	155 (%100,0)	250 (%100,0)	114 (%98,3)	
Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%1,7)	

5. TARTIŞMA

İnsidental tiroid nodülleri BT, PET gibi radyolojik tetkiklerin yaygınlaşması ile ülkemizde ve dünyada artmaktadır. Ülkemizde tiroid nodüllerinin, 18- 65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklık %37 olarak bulunmuştur (25).

Tespit edilen insidental tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımı en temel değerlendirme olup ince iğne aspirasyon biyopsisi ayrım için en önemli tetkiktir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin değerlendirilmesinde endokrinologlar, patologlar ve cerrahlar için ortak bir dil oluşturulması amacıyla Bethesda sınıflaması kullanılmaktadır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin USG eşliğinde biyopsi alınan nodüller için sensitivitesi %81,63 olup spesifitesi %75,29'dur (57).

İnsidental tiroid nodüllerinde cerrahi kararının Bethesda sınıflaması üzerinden verilmesi nedeniyle bu sınıflama önem arz etmektedir.

Çalışmada preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi ile postoperatif histopatolojik sonuçlar karşılaştırılarak kliniğimizdeki verilerin Bethesda sınıflaması ile karşılaştırılması ve preoperatif dönemde radyolojik tetkiklerle değerlendirilip tespit edilen ancak biyopsi gerektirecek şüpheli görünümü olmayan nodüllerin postoperatif patolojileri incelenerek bu insidental nodüllerdeki malignite oranları değerlendirilmiştir.

Dünya genelinde tiroid nodüllerinin cinsiyet üzerinden yapılan değerlendirmesinde kadın/erkek oranını 3/1 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (56). Arğun ve arkadaşlarının (ark.) 2021 yılında yaptığı çalışmada insidental nodül görülen kadın/erkek cinsiyet oranı 1,14 olarak görülmüştür (58). Kwong ve ark. yaptığı 6000 üzeri hastalık seride tiroid nodülü tespit edilen hastaların cinsiyet oranları kadın/erkek 5,77 olarak görülmüştür (60).

2021 yılında Shank ve ark. yaptığı demografik çalışmada tiroid kanserinin kadın/erkek oranı 3,2 olarak görülmüştür (61).

Moon ve ark. 2017 yılında yayınlamış oldukları çalışmada 72,319 kişi rutin sağlık kontrolleri sırasında değerlendirilmiştir. Her hastaya tiroid USG uygulanmıştır. Tiroid USG'de nodül saptanan toplamda 24,757 kişi mevcuttur.

Cinsiyet dağılımı 14,838 kadın, 9,919 erkek şeklinde olup kadın/erkek oranı 1,49 olarak görülmüştür (62).

Xu ve ark. 2021 yılında yayınladığı ve Çin’de yüz yirmi binden fazla kişiyi değerlendirdiği çalışmada popülasyona uygulanan tiroid USG’ler sonucu kırk binden fazla kişide tiroid nodülü tespit edilmiştir ve bu oran %34,1 olarak belirtilmiştir. İnsidental tiroid nodülü tespit edilen popülasyon cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadın/erkek oranı 1,36 olarak görülmüştür (63).

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların kadın/erkek oranı 2,3 olup literatürle benzerdir. Biyopsi alınan ilk nodüldeki malignitenin kadın-erkek oranı 2,7 olarak görülmüştür.

Tiroid nodülü varlığının cinsiyetlere göre dağılımı popülasyonlara göre değişim göstermektedir. Ancak bütün çalışmalar kadın popülasyonda tiroid nodülü görülme oranının erkek popülasyona göre daha yüksek olduğunu belirtmektedir.

Kwong ve ark 6000 üzeri hasta ile yaptıkları çalışmada tiroid nodülü tespit edilen hastaların ortalama yaşı 47,4 olarak görülmüştür (60). Moon ve ark insidental nodülleri değerlendirdikleri geniş çalışmada ise ortalama yaş 49,5 olarak bulunmuştur (62). Xu ve ark. çalışmasında insidental tiroid nodülü tespit edilen popülasyonun ortalama yaşı 47,89 olarak görülmüştür (63). Çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer olarak hastaların ortalama yaşı 48,4 görülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirilen bir başka demografik veri komorbidite olup hastaların %67,4’ünde komorbidite görülmüştür. Çalışmada en sık görülen komorbidite %27,8 oranıyla hipertansiyondur. Diabetes mellitus en sık görülen 2. komorbidite olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızla benzer olarak Huang ve ark. 2024 yılında yayınladıkları güncel bir çalışmada tiroid hastalığı olan bireylerde en sık eşlik eden komorbiditenin %35,1 oranla hipertansiyon olduğu, 2. en sık komorbiditenin ise %16,8 oranla diabetes mellitus olduğu görülmüştür (64).

Xu ve ark. yaptığı, insidental nodül tespit edilen kırk binden fazla hastanın değerlendirildiği çalışmada hipertansiyonun tiroid nodülü için risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Bu durumun artan kan basıncı ile birlikte TSH seviyesi artışı ve buna bağlı nodül oluşumu nedeni olduğu düşünülmektedir (62). Benzer şekilde Turchi ve ark. yaptığı çalışmada esansiyel hipertansiyonda TSH değerlerinin ve tiroid nodüllerinin arttığı gözlenmiştir (65). Yao ve ark. yaptığı çalışmada ise

hipertansiyon ve diabetes mellitus tanılı hastalarda tiroid nodüllerinin daha fazla görüldüğü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (66).

Çalışmamızda cinsiyete göre komorbiditelerin oranında değişiklik bulunmamaktadır. Ancak yaş grubu arttıkça tüm komorbid hastalıklarda artış görülmekte ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0,0001$).

Çalışmamızda nodül boyutları 3 yönden değerlendirilmiş olup biyopsi alınan ilk nodüldeki ortalama boyut $22,4 \times 17,3 \times 17,7$ mm'dir. Kwong ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama nodül boyutu en geniş boyut üzerinden değerlendirilmiş olup 21 mm olarak belirtilmiştir ve çalışmamızla benzerdir (60).

Çalışmamızda biyopsi alınan nodül yerleri değerlendirildiğinde ilk nodülün yerleşim yerinin en sık sağ orta bölgede olduğu görülmüştür. Nodüllerin %53'ü sağda, %41'i solda, %6 oranında isthmusta yerleşim göstermektedir. Biyopsi alınan ikinci nodülün ise en sık sol orta bölgede olduğu görülmüştür. Nodüllerin %42,07'si sağ, %51,82'si sol, %6,1'i isthmus yerleşimlidir. Jasim ve ark. 2019 yılında nodül yerlerini değerlendirdikleri çalışmada nodül yerleşimlerinin %50,2 sağ, %43,8 sol, %6 isthmus olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada nodüllerin %45,7 oranında orta lobda yerleşim gösterdiği belirtilmiş olup çalışmamızla benzer sonuçlar mevcuttur (67).

Çalışmamızda subklinik hipotiroidinin kadın hasta grubunda daha fazla, subklinik hipertiroidinin erkek hasta grubunda daha fazla olduğu ve istatistiksel anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir. Hipotiroidi ve hipertiroidi açısından her iki cinsiyet grubunda istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak hastalar ötiroid veya subklinik hormon defisiti olduğunda operasyona alındıkları için hipotiroidi veya hipertiroidi kliniğiyle opere edilen hasta sayısı oldukça düşüktür. Bu da istatistiksel anlamda limitasyon oluşturmaktadır. Shinkov ve ark yaptığı çalışmada random şekilde seçilen bir popülasyon üzerinden yapılan değerlendirmede benzer sonuçlar görülmüştür. Çalışmada kadın popülasyonda TSH düzeyleri erkek popülasyona göre daha yüksek görülmüş ve anlamlı farklılık elde edilmiştir. Aynı çalışmada serbest T4 düzeylerinde her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiş olup bulgularımızı doğrulamaktadır (68).

Chen ve ark. Çin'de geniş bir popülasyonda yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde her yaş grubundaki kadınlarda TSH değerlerinin

erkeklerle oranla daha yüksek, sT4 ve sT3 düzeylerinin daha düşük olduğunu istatistiksel anlamlı farklılık ile ortaya koymuştur (69).

Çalışmamızda tiroid medikasyon kullanımının cinsiyetle karşılaştırılmasında levotiroksin hormon kullanımının kadınlarda, ATİ kullanımının ise erkeklerde daha fazla olduğu ve istatistiksel anlamlı farklılığın mevcut olduğu görülmüştür. Literatürde popülasyon bazlı çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmiştir. Goichot ve ark. tarafından Fransa’da gerçekleştirilen çalışmada tirotoksikoz ve ATİ kullanımı kadınlarda daha fazla görülmüştür (70). Benzer şekilde Van Noord ve ark. Hollanda’da yaptıkları popülasyon bazlı çalışmada kadınlarda anti tiroid medikasyon kullanımı erkeklerle oranla daha yüksek bulunmuş ve anlamlı farklılık tespit edilmiştir (71). İsviçre’de Callisendorff ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ATİ kullanımının erkeklerde daha fazla olduğu ve istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (72). Özellikle Graves hastalığı benzeri hipertiroidi ile seyreden hastalıklarda erkeklerde ATİ kullanımının daha fazla olduğu ve tedavinin daha dirençli olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur (73,74).

Çalışmamızda değerlendirilen popülasyonda anti tiroid tedavi kullanımının ileri yaş (61-80) grubunda daha fazla olduğu ve istatistiksel anlamlı farklılık geliştiği görülmüştür. Ancak Amerika Birleşik Devletleri’nde Emiliano ve ark. tarafından yapılan çalışmada anti tiroid medikasyon kullanımının her iki medikasyon türünde ve her iki cinsiyette de en fazla 45-64 yaş aralığında olduğu görülmüştür (75).

Çalışmamızda cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada biyopsi alınan nodül boyutlarının hem ultrasonografik hem patolojik boyutları erkeklerde daha büyük bulunmuştur, ancak patolojik olarak değerlendirilen tümör boyutları arasında iki cinsiyette anlamlı istatistiksel farklılık görülmemiştir. Machens ve ark. malign hastalarda yaptığı çalışmada sporadik papiller, folliküler ve medüller kanserler incelenmiştir. Her üç kanser grubunda da tümör boyutları erkeklerde daha büyük görülmüştür (74). Literatürde benzer şekilde erkeklerde tümör boyutunun daha büyük olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (77,78).

El-Gammal ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada 45 yaş üstü ve 45 yaş altı hastalar incelenmiştir. Benign veya malign tanı olması fark etmeksizin nodül boyutları ile yaş arasında herhangi bir ilişki görmemiştir. Çalışmamızda malign

hastaları tümör boyutları ile yaş arasında herhangi bir ilişki görülmezken tüm hastalar değerlendirildiğinde nodül boyutunun yaşla birlikte arttığı görülmüştür (79).

Ekici ve ark 2022 yılında yayınladıkları bir çalışmada tiroidektomi yapılan hastalar 65 yaş üstü, geriatrik popülasyon ve 65 yaş altı popülasyon olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Geriatrik popülasyonda nodül boyutunun çalışmamıza benzer şekilde daha büyük olduğu görülmüştür (80).

Bethesda 2023 sınıflaması ile çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında Bethesda 1 grubunda malignite oranı %5-10 arasında olup ortalama %12'dir. Çalışmamızda biyopsi alınan ilk nodülde malignite oranı %34,7, ikinci nodülde %29 olarak görülmüştür.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu Bethesda 2 grubunda malignite oranı %0-3 arasında değişmektedir. Çalışmamızda biyopsi alınan ilk nodülde malignite oranı %19,7, ikinci nodülde %11,8 olarak görülmüştür.

Bethesda 3 grubunda Bethesda 2023 sınıflamasına göre malignite oranı %13-30 arasında olup ortalama %16'dır. Çalışmamızda düşük riskli neoplaziler de dahil ilk nodülde %34,3 oranında, ikinci nodülde %35,5 oranında malignite görülmüştür.

Bethesda 4 grubunun malignite oranı %23-34 arasında değişmektedir. Çalışmamızda bu gruptaki malignite oranı biyopsi alınan ilk nodülde %56,5 oranındadır.

Bethesda 2023 sınıflamasına göre Bethesda 5 grubunun ince iğne aspirasyon biyopsisinin malignite oranı %67-83 arasında değişmekte olup ortalama %65'dir. Çalışmamızda biyopsi alınan ilk nodülde malignite oranı %73,6, biyopsi alınan ikinci nodülde malignite oranı %81,8 olarak görülmüştür.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi malignite lehine olması halinde Bethesda 2023 sınıflamasında malignite oranı %97-100 arasındadır. Çalışmamızda bu grupta malignite oranı biyopsi alınan ilk nodülde %95,2'dir. Biyopsi alınan ikinci nodülün ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu Bethesda 6 olan toplamda 4 hasta mevcuttur. Bu 4 hastadan 3'ünün nihai patolojisi malign olup malignite oranı %75 olarak sonuçlanmıştır. Ancak örneklemdaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme açısından anlamlı bir sonuç ifade etmemektedir.

Çalışmamızda preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu Bethesda 1, 2, 3 ve 4 olan gruplarda post-tiroidektomi patoloji sonuçlarındaki malignite oranının, Bethesda 2023 sınıflamasına göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu Bethesda 5 ve 6 olan gruplardaki malignite oranı Bethesda 2023 sınıflamasındaki oranla benzerdir (yüzde aralıkları bakımından).

Bu durumun bölgesel kaynaklı ve merkezimizin 3. basamak olması kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde gelişen teknoloji ve artan görüntüleme tetkikleri ile tiroid nodülleri insidental olarak tanı alabilmekte ve küçük boyutlu nodüllere dahi şüpheli radyolojik görünümleri olması halinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanabilmektedir. Küçük boyutlu nodüllere uygulanan biyopsiler daha yüksek yanlış negatiflik ve yetersiz materyal sonuçları mevcut olabilmektedir. (81) Bu durum Bethesda 1., 2., 3. ve 4. kategorilerindeki yüksek malignite oranını açıklayabilecek bir diğer faktördür.

Çalışmalarda genellikle malignite oranları Bethesda 2023 sınıflamasına veya bulundukları dönemlerin Bethesda sınıflamasına göre korelasyon gösterse de mevcut çalışmamıza benzer şekilde malignite oranları daha yüksek olan çalışmalar da mevcuttur.

Evranoğlu ve ark. 2016 yılında yayınladıkları çok merkezli bir çalışmada o dönemki Bethesda sınıflamasına ile uyumlu malignite oranları bulunmuştur (82).

Yine Özdenkaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada o dönem kullanılan Bethesda sınıflaması ile uyumlu sonuçlar bulunmuştur (83).

Pasha ve ark. 2021 yılında 4 adet meta-analiz ile kendi verilerini karşılaştırmışlardır. Meta-analizler 2009 yılında Cibas ve ark. tarafından yapılan meta-analiz, 2014 yılında Bongiovanni ve ark. tarafından yapılan meta-analiz ve Sheffield'in aynı yıl yayınladığı meta-analiz ve Krauss'un 2016 yılında yayınladığı meta-analizdir. Hepsinde dönemin Bethesda sınıflamasına uygun malignite oranları elde edilmiştir. Ancak Pasha ve ark. yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde malignite oranları Bethesda sınıflamasının çok daha üstünde bulunmuştur (84).

Biyopsi alınmayan herhangi bir nodülü bulunan toplamda 374 hasta (%71,8) mevcuttur. Bu hastaların 196'sında (%52,4) ultrasonografik olarak şüpheli bulgu barındırmayan ve biyopsi alınmayan ikinci bir nodül bulunmaktadır.

Biyopsi alınmayan insidental nodülü olan 374 hastanın 271'sinin (%72,7) patolojisi benign sonuçlanırken, 99'unun (%26,2) insidental nodülün patolojisi malign sonuçlanmıştır. 4 hastanın (%1,06) ise patolojisi düşük riskli neoplazidir.

Biyopsi alınmayan insidental nodülde malignite görülen hastalar tüm hasta grubunun %18,8'ini oluşturmaktadır. 99 hastanın 88'inin (%88,88) patolojisi papiller tiroid kansinom olarak sonuçlanmıştır.

Biyopsi alınmayan ikinci insidental nodülü olan 196 hasta mevcuttur. Bu hastaların 149'u (%76) benign patolojiye, 45'i (%22,9) malign patolojiye sahiptir. 2 (%1,02) hastanın nihai patolojisi düşük riskli neoplazi şeklinde sonuçlanmıştır.

149 hastanın 146'sının patolojik alt türü folliküler nodüler hastalık olarak sonuçlanırken malign gruptaki 45 hastanın 43'ünün patolojik alt türü papiller tiroid kanseridir.

Çalışmamızda ultrasonografik olarak şüpheli görünümü olmaması nedeniyle biyopsi alınmayan insidental nodüllerdeki malignite oranı tüm gruba göre %18,8 olup bu sayının yüksek olduğu düşüncesindeyiz.

Lim ve ark. 217 hastadan oluşan daha küçük bir örneklem ile yaptıkları çalışmada benign patolojiler sonucu opere edilen hastalarda insidental malignite oranı %4,6 olarak görülmüştür (85). Çalışmamızda da aynı şekilde biyopsi alınan nodül veya nodüllerin patolojisi benign olup biyopsi alınmayan nodülde malignite saptanan hastaların sayısı toplam popülasyonunun %4,6'sını oluşturmaktadır. Bu sonuç benign tiroid patolojiler nedeniyle opere edilen hastalarda dahi insidental malignite saptanma ihtimalinin düşük olmadığı göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir. Berker ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada hipertiroidizm tanılı ve benign sebeplerle opere edilen hastaların insidental malignite oranları %7,5 olarak değerlendirilmiş olup çalışmamıza göre daha yüksek görülmüştür, bu durum hipertiroidizme sekonder düşünülebilir (86). Ancak Pezzola ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada benign nedenlerle opere edilen hastalarda insidental saptanan malignite oranı %11 olarak saptanmış olup çalışmamıza ve diğer çalışmalara oranla çok daha yüksek görülmüştür (87). Arıcan ve ark. multinodüler guatr (MNG) tanılı, preoperatif biyopsi sonucu Bethesda 3, 4, 5, 6 olan hastaları değerlendirmeye almadan yaptıkları çalışmada papiller tiroid kanserinin %19, papiller mikrokarsinomun %9 oranında olduğunu

belirtmektedirler. Diğer çalışmalara oranla yüksek bulunan bu oranları öncelikle olarak Çernobil kazasına bağlı radyasyon maruziyetine bağlamaktadırlar (88). Nanjappa ve ark. ise benign nedenlerle opere edilen hastalarda postoperatif insidental malignite oranını %20,3 olarak değerlendirmiş olup bu yüksek oranı ince iğne aspirasyon biyopsisinin USG altında yapılmamasına ve yalnızca dominant nodülden biyopsi alınmasına bağlamaktadırlar (89).

Joshi ve ark. 2024'te yayınlanan güncel çalışmasında benign nedenlerle opere edilen ve preoperatif ultrasonografide şüpheli bulgu olmaması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmayan hastalarda insidental malignite oranı %22,9 olarak görülmüştür. Joshi ve ark. çalışmasında insidental malignite tespit edilen hastaların %84,8'inin nihai patolojisi papiller tiroid karsinomu olup çalışmamızda bu oran %90,9 olarak değerlendirilmiştir (90).

Uppal ve ark. farklı nedenlerle gerçekleştirilmiş 97.000 üzeri radyolojik görüntüleme üzerinden yaptıkları çalışmada 387 adet insidental tiroid nodülü tespit edilmiştir. Bu 387 nodülün 224'üne şüpheli görünüm olmaması nedeni ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmamıştır. Ancak bu hastaların 43'üne farklı nedenlerle tiroid cerrahisi uygulanmıştır ve 6 hastada uygulanan cerrahi sonucu tiroid malignitesi tespit edilmiştir. Bu oran %13,9'a tekabül etmekte olup, çalışmamızda biyopsi uygulanmayan nodüllerde görülen malignite oranlarına göre daha düşük bir oran olduğu görülmüştür (91).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları genellikle Bethesda sınıflaması ile uyumlu olsa da Bethesda kategorilerinin genel malignite oranlarının beklenenden daha yüksek olduğu görülmüştür; bu durum, bölgesel faktörler ve çalışmanın yapıldığı merkezin üçüncü basamak niteliği ile ilişkilendirilebilir. Özellikle Bethesda 1., 2., 3. ve 4. gruplarında malignite oranlarının standart sınıflamaya göre yüksek olduğu ancak Bethesda 5 ve 6 gruplarındaki malignite oranlarının benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu nedenle özellikle preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu Bethesda 1 ve 3 olan hastalarda malignite oranlarının beklenenden yüksek olması nedeniyle re-biyopsi açısından hastaların yakın takip edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri diğer çalışmalarla benzer özelliktedir. Hastalarda en sık görülen komorbidite hipertansiyon olup, ikinci en sık komorbidite diabetes mellitustur. Mevcut bulgu literatürle benzer olup literatür sonuçlarını destekler niteliktedir.

Bulgular radyolojik olarak benign görünüm sergileyen ve dominant nodül olmaması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi ihtiyacı bulunmayan birçok nodülün histopatolojik inceleme sonucu malignite taşıyabileceğini göstermektedir. Güncel kılavuzlarda tek taraflı 4 cm altı preoperatif malignite şüpheli veya malign nodüllerde lobektominin yeterli olacağı önerilmektedir. Ancak lobektomi kararı için kontralateral nodül varlığının preoperatif dönemde dikkatli incelenmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Totale tamamlayıcı tiroidektomilerin riskli olması ve özellikle komorbid durumlar nedeniyle tekrar opere olması sakıncalı hastalarda şüpheli USG bulguları olmayan insidental tiroid nodüllerinin yönetiminde kapsamlı ve dikkatli bir yaklaşım gerekmektedir. Bu nodüllerde malignite riski tespit edilen vakaların biyopsi veya cerrahi müdahale gerekip gerekmeyeceği, dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu konuda daha büyük ölçekli çalışmalar, bu nodüllerdeki malignite riskini daha iyi tanımlamak ve tanısal stratejileri iyileştirmek için gereklidir.

7. ÖZET

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Post-Tiroidektomi Histopatoloji Sonuçlarının Korelasyonu ve İnsidental Malignite Oranı

Tiroid nodülleri tiroidin en sık görülen hastalığı olup benign malign ayrımı değerlendirmede en önemli basamaktır. Bu ayrımı sağlamak için ince iğne aspirasyon biyopsisi altın standarttır. Çalışmada ince iğne aspirasyon biyopsisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan Bethesda sınıflamasının korelasyonunun değerlendirilmesi ve klinik veya radyolojik olarak şüpheli görünüm sergilemeyen, bu nedenle ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmayan nodüllerdeki malignite oranının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 2020-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda; multidisipliner endokrin cerrahi konseyinde operasyon kararı alınarak tiroidektomi yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, preoperatif-postoperatif laboratuvar değerleri, preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan nodüllerin boyutları ve biyopsi sonuçları, postoperatif tümör boyutları ve nihai patolojileri, biyopsi uygulanmayan nodüllerin boyutları ve postoperatif malignite oranları incelemeye alınmıştır.

Değerlendirmeye alınan 521 hastanın 366'sı kadın (%70,4), 155'i erkek (%29,6) cinsiyette olduğu, yaş grubu dağılımı olarak 18-40 yaş arası 155 (%29,7), 41-60 yaş arası 250 (%48) ve 61-80 yaş arası 116 (%22,3) hasta olduğu görülmüştür. Preoperatif Bethesda sınıflamasına göre Bethesda 1., 2. ve 3. gruplarında nihai patoloji açısından benign sonuçlar daha fazlayken Bethesda 4., 5. ve 6. gruplarında malign sonuçlar anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p<0,001$). Benign patolojiler arasında folliküler nodüler hastalık daha fazlayken malign patolojiler arasında papiller tiroid kanseri daha fazlaydı ($p<0,001$). Çalışmada Bethesda 1, 2, 3 ve 4 gruplarında malignite oranı standart klasifikasyona göre daha yüksek görülmüş olup Bethesda 5 ve 6 gruplarında klasifikasyonla korelasyon göstermektedir. Klinik veya radyolojik olarak şüpheli bulgu sergilemeyen

nodüllerde yapılan postoperatif histopatolojik incelemede insidental olarak saptanan malignite oranının %18,8 olduğu izlenmiştir.

Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi Bethesda 5 ve 6 olan hastalar için sonuçlar sınıflama ile korelasyon gösterse de çalışmamızda diğer gruplarda beklenenden daha yüksek bir malignite oranına rastlanmıştır. Bu nedenle preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarına göre re-biyopsi ihtiyacı olabilecek hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir. Klinik veya radyolojik olarak şüpheli bulgu taşımayan nodüllerde insidental olarak saptanan malignite oranları azımsanmayacak düzeyde olup benign veya malign nedeni lobektomi kararı alınan hastalarda kontralateral lobun detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bethesda Sınıflaması, İnsidental Malignite Oranı, İnsidental Tiroid Nodülleri, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Histopatolojik Korelasyon, Tiroid Kanseri, Tiroid Neoplazileri

8. ABSTRACT

The Correlation of Fine Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid and Post-Thyroidectomy Histopathology Results and the Incidental Malignancy Rate

Thyroid nodules are the most common thyroid condition, and differentiating between benign and malignant nodules is a crucial step in the evaluation process. To make this distinction, fine needle aspiration biopsy is considered the gold standard. The aim of the study is to evaluate the correlation of the Bethesda classification used in histopathological assessment of fine needle aspiration biopsy and to assess the malignancy rate in nodules that do not present a clinically or radiologically suspicious appearance, and therefore, do not undergo fine needle aspiration biopsy.

In this study, patients who underwent thyroidectomy at the Department of General Surgery, Akdeniz University Hospital, between 2020 and 2024, after a surgical decision was made in a multidisciplinary endocrine surgery council, were retrospectively evaluated. The patients' demographic information, preoperative and postoperative laboratory values, the sizes and biopsy results of nodules that underwent preoperative fine needle aspiration biopsy, postoperative tumor sizes, final pathologies, the sizes of nodules that did not undergo biopsy, and postoperative malignancy rates were examined.

In the study, of the 521 patients evaluated, 366 (70.4%) were women and 155 (29.6%) were men. The age group distribution was as follows: 155 patients (29.7%) in the 18-40 age group, 250 patients (48%) in the 41-60 age group, and 116 patients (22.3%) in the 61-80 age group. According to the preoperative Bethesda classification, benign results were more common in Bethesda groups 1, 2, and 3, while malignant results were significantly more common in Bethesda groups 4, 5, and 6 ($p<0.001$). Among benign pathologies, follicular nodular disease was more common, while among malignant pathologies, papillary thyroid cancer was more common ($p<0.001$). In the study, the malignancy rate in Bethesda groups 1, 2, 3, and 4 was found to be higher than the standard classification, and in groups 5 and 6, the classification showed a correlation. The incidental malignancy rate detected

in postoperative histopathological examination of nodules that did not show clinically or radiologically suspicious findings was 18.8%.

Although preoperative fine needle aspiration biopsy results for patients with Bethesda 5 and 6 correlate with the classification, our study found a higher than expected malignancy rate in other groups. Therefore, patients who may require re-biopsy based on preoperative fine needle aspiration biopsy results should be closely monitored. The incidental malignancy rates detected in nodules that do not show clinically or radiologically suspicious findings are considerable, and in patients undergoing lobectomy for either benign or malignant reasons, the contralateral lobe should be thoroughly examined.

Key words: Bethesda Classification, Incidental Malignancy Rate, Incidental Thyroid Nodules, Fine Needle Aspiration Biopsy, Histopathological Correlation, Thyroid Cancer, Thyroid Neoplasms

9. KAYNAKLAR

1. 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. doi: 10.1089/thy.2015.0020
2. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(2):229-38, vii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.002.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 226–31. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009
4. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1764-71. doi: 10.1056/NEJMcp031436
5. Ruan JL, Yang HY, Liu RB, Liang M, Han P, Xu XL, et al. Fine needle aspiration biopsy indications for thyroid nodules: compare a point-based risk stratification system with a pattern-based risk stratification system. *Eur Radiol* 2019; 29(9): 4871–8. doi: 10.1007/s00330-018-5992-z
6. Schwartz, Seymour I., G. Tom Shires, Charles R. Spencer, and Jonathan M. Daly, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015; 1523.
7. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Basic Thyroid Anatomy. In: Amdur RJ, Mazzaferri EL (eds). *Essentials of Thyroid Cancer Management*. Springer, Boston, MA, 2015.
8. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24(8): 891-7. doi: 10.1007/s002680010173
9. Jacobsen B, VanKampen N, Ashurst JV. Anatomy, Head and Neck, Thyrohyoid Membrane. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2023. PMID: 30422588
10. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2018; 7(4): 160-8. doi: 10.4236/ijohns.2018.74019

11. Skandalakis JE. Neck: Thyroid Gland. In: Skandalakis JE. Ed. Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery 2004; Vol. 1, 14th Edition, Paschalidis Medical Publications, Athens.
12. Singh R. Variations of venous drainage of the thyroid gland and their surgical implications: a narrative review. *J Vasc Bras* 2023; 22: e20220163. doi: 10.1590/1677-5449.202201632.
13. Olsen KD, Desanto LW, Pearson BW. Positive Delphian lymph node: Clinical significance in laryngeal cancer†‡. *Laryngoscope* 1987; 97(3): 1033-7. doi: 10.1288/00005537-198709000-00007
14. Nakayama M, Seino Y, Okamoto M, Mikami T, Okamoto T, Miyamoto S. Clinical Significance of Positive Delphian Node in Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(8): 987–91. doi: 10.1093/jjco/hyr091
15. Sañudo JR, Maranillo E, León X, Mirapeix RM, Orús C, Quer M. An anatomical study of anastomoses between the laryngeal nerves. *Laryngoscope* 1999; 109(6): 983-7. doi: 10.1097/00005537-199906000-00026
16. Steinberg JL KG, Fernandes CM, Nel JP. Anatomy of the recurrent laryngeal nerve: a redescription. *J Laryngol Otol* 1986; 100(8): 919-27. doi: 10.1017/s0022215100100325
17. Henry BM, Sanna B, Graves MJ, Sanna S, Vikse J, Tomaszewska IM, et al. The Reliability of the Tracheoesophageal Groove and the Ligament of Berry as Landmarks for Identifying the Recurrent Laryngeal Nerve: A Cadaveric Study and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4357591. doi: 10.1155/2017/4357591
18. Liddy W, Wu CW, Dionigi G, Donatini G, Giles Senyurek Y, Kamani D, et al. Varied Recurrent Laryngeal Nerve Course Is Associated with Increased Risk of Nerve Dysfunction During Thyroidectomy: Results of the Surgical Anatomy of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery Study, an International Multicenter Prospective Anatomic and Electrophysiologic Study of 1000 Monitored Nerves at Risk from the International Neural Monitoring Study Group. *Thyroid* 2021; 31(11): 1730-40. doi: 10.1089/thy.2021.0155
19. Pelizzo MR, Toniato A, Gemo G. Zuckerkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am Coll Surg* 1998; 187(3): 333-6. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00160-4

20. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A Jr, Hojaij FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992; 14(5): 380-3. doi: 10.1002/hed.2880140507
21. Binboga S, Gemici E, Binboga E. Thyroid Anatomy [Internet]. *Knowledges on Thyroid Cancer*. IntechOpen; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85194>
22. Hall, John E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed., Elsevier, 2016.
23. Monnier P. Applied Surgical Anatomy of the Larynx and Trachea. In: Monnier P, Ed. *Pediatric Airway Surgery: Management of Laryngeotracheal Stenosis in Infants and Children*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2011; 7-29.
24. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328(8): 553-9. doi: 10.1056/NEJM199302253280807
25. TEMD, Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2023 doi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf
26. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341-6. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
27. Nema Col (2004). *Robbins Basic Pathology*, 7th edition, Vinay Kumar, Ramzi S Cotran, Stanley L Robbins Published by WB Saunders Company, Philadelphia, USA (2003), and published in India by Harcourt (India) Pvt Ltd. New Delhi. Pages: 873, Price Rs 750/- ISBN 81-7867-218. *Medical Journal Armed Forces India*. 60. 10.1016/s0377-1237(04)80179-5.
28. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 2011; 16(5): 585-93. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0405.
29. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33(1): 27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3
30. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022; 37(5): 703-18. doi: 10.3803/EnM.2022.1553
31. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023.04.24] (WHO classification of tumours

- series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.
32. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, Butori C, Loubatier C, Ilie M, et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch* 2009; 455(1): 21–33. doi: 10.1007/s00428-009-0798-7
 33. Baser H, Topaloglu O, Tam AA, Alkan A, Kilicarslan A, Ersoy R, Cakir B. et al. Comparing Clinicopathologic and Radiographic Findings Between TT-UMP, Classical, and Non-Encapsulated Follicular Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Endocr Pathol* 2016; 27(3): 233–42. doi: 10.1007/s12022-016-9437-4
 34. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(12): 1877–89. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817a8f1b
 35. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31(7): 1284–97. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440
 36. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Cancer Statistics Review, 1975–2018 [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2021. Apr 15
 37. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Bethesda (MD): Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2021. Sep 27 [cited 2021 Nov 24]
 38. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.
 39. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
 40. Figge JJ. Epidemiology of Thyroid Cancer. In: Wartofsky L, Van Nostrand D (eds). *Thyroid Cancer*. Humana Press, 2006 https://doi.org/10.1007/978-1-59259-995-0_2
 41. Ashorobi D, Lopez PP. Follicular Thyroid Cancer. [Updated 2023 Feb 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-
 42. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(5): 332–33. doi: 10.1097/MED.0000000000000359

43. Zanella AB, Scheffel RS, Weinert L, Dora JM, Maia AL. New insights into the management of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents (Review). *Int J Oncol* 2021; 58(5): 13. doi: 10.3892/ijo.2021.5193
44. Daniels GH. Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Hybrid or Mixture? *Thyroid* 2016; 26(7): 872-4. doi: 10.1089/thy.2016.0244.
45. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010; 23(9): 1191–200. doi: 10.1038/modpathol.2010.112
46. Tang J, Kong D, Bu L, Wu G. Surgical management for follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(45): 79507-16. doi: 10.18632/oncotarget.18525.
47. Limaïem F, Rehman A, Mazzoni T. Papillary Thyroid Carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
48. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine* 2023; 80(3): 470-6. doi: 10.1007/s12020-023-03336-4.
49. Jung CK. Papillary thyroid carcinoma variants with tall columnar cells. *J Pathol Transl Med* 2020; 54(1): 123. doi: 10.4132/jptm.2019.12.18.
50. Bai Y, Kakudo K, Jung CK Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020; 35(4): 696-715. doi: 10.3803/EnM.2020.807
51. Wei S. Oncocytic (Hürthle cell) tumors. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidhurthle.html>. Accessed October 12th, 2024
52. Pusztaszeri M. Differentiated high grade thyroid carcinoma / high grade differentiated thyroid carcinoma (HGDTC). PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroiddifferentiatedHGcarcinomas.html>. Accessed October 12th, 2024
53. Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, Blanchard P, Hartl D, Chevalier B, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers (Basel)* 2022; 14(4): 1061. doi: 10.3390/cancers14041061

54. Pusztaszeri M. Differentiated high grade thyroid carcinoma / high grade differentiated thyroid carcinoma (HGDTc). PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroiddifferentiatedHGcarcinomas.html>. Accessed October 12th, 202
55. Wei S. Medullary thyroid carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidmedullary.html>. Accessed October 19th, 2024.
56. Lovenish Bains, Anubhav Vindal, Pawanindra Lal, An interesting rare case of dual malignancy in a large thyroid- Mixed medullary-follicular carcinoma of thyroid, Otolaryngology Case Reports, Volume 2, 2017, Pages 29-32, ISSN 2468-5488, <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2017.01.001>
57. Pasha HA, Mughal A, Wasif M, Dhanani R, Haider SA, Abbas SA. The Efficacy of Bethesda System for Prediction of Thyroid Malignancies- A 9 Year Experience from a Tertiary Center. Iran J Otorhinolaryngol 2021; 33(117): 209-15. doi: 10.22038/ijorl.2021.50538.2687.
58. Uppal N, Collins R, James B. Thyroid nodules: Global, economic, and personal burdens. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1113977. doi: 10.3389/fendo.2023.1113977. PMID: 36755911; PMCID: PMC9899850
59. Arğun D, Basım P. Rates of Incidental Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Detection in Routine Check-up Examinations: A Single-center Study. Bagcilar Med Bull. 2021; 6(3): 248-56. doi:10.4274/BMB.galenos.2021.12.086
60. 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. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(12): 4434-40. doi: 10.1210/jc.2015-3100
61. Shank JB, Are C, Wenos CD. Thyroid Cancer: Global Burden and Trends. Indian J Surg Oncol 2022; 13(1): 40-45. doi: 10.1007/s13193-021-01429-y
62. Moon JH, Hyun MK, Lee JY, Shim JI, Kim TH, Choi HS, et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. Korean J Intern Med 2018; 33(4): 753-62. doi: 10.3904/kjim.2015.273
63. Xu L, Zeng F, Wang Y, Bai Y, Shan X, Kong L. Prevalence and associated metabolic factors for thyroid nodules: a cross-sectional study in Southwest of China with more than 120 thousand populations. BMC Endocr Disord 2021; 21(1): 175. doi: 10.1186/s12902-021-00842-2
64. Huang Y, Chen S, Wang Y, Ou X, Yan H, Gan X, Wei Z. Analyzing Comorbidity Patterns in Patients with Thyroid Disease Using Large-Scale

- Electronic Medical Records: Network-Based Retrospective Observational Study. *Interact J Med Res* 2024; 13: e54891. doi: 10.2196/54891
65. Turchi F, Ronconi V, di Tizio V, Boscaro M, Giacchetti G. Blood Pressure, Thyroid-Stimulating Hormone, and Thyroid Disease Prevalence in Primary Aldosteronism and Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24(12): 1274–9. doi: 10.1038/ajh.2011.144
 66. Yao Y, Chen X, Wu S, Guo L, Zhang H, Zhu Q, et al. Thyroid nodules in centenarians: prevalence and relationship to lifestyle characteristics and dietary habits. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 515–22. Doi: 10.2147/CIA.S162425
 67. Jasim S, Baranski TJ, Teehey SA, Middleton WD. Investigating the effect of thyroid nodule location on the risk of thyroid cancer. *Thyroid* 2020; 30(3): 401-7. doi: 10.1089/thy.2019.0478
 68. Shinkov A, Borissova AM, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E. Male gender differences in the thyroid ultrasound features, thyroid peroxidase antibodies and thyroid hormone levels: a large population-based study. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(3): 269–76. doi: 10.1007/s40618-013-0024-y
 69. Chen X, Zheng X, Ding Z, Su Y, Wang S, Cui B, et al. Relationship of gender and age on thyroid hormone parameters in a large Chinese population. *Arch Endocrinol Metabol* 2019; 64(1): 52-8. doi: 10.20945/2359-3997000000179
 70. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(3): 445-51. doi: 10.1111/cen.12816
 71. van Noord C, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Witteman JCM, Stricker BHC. Population-based studies of antithyroid drugs and sudden cardiac death. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 68(3): 447-54. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03474.x
 72. Calissendorff J, Karkov Cramon P, Hallengren B, Khamisi S, Lantz M, Planck T, et al. Long-Term Outcome of Graves' Disease: A Gender Perspective. *Women's Health Reports (New Rochelle)* 2023; 4(1): 487-96. doi: 10.1089/whr.2023.0073
 73. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard, Gough SC, Franklyn JA. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2000; 85(3): 1038–42.
 74. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, Hirsch D, Akirov A, Tsvetov G, et al. Disease Presentation and Remission Rate in Graves Disease Treated

- with Antithyroid Drugs: is Gender Really A Factor? *Endocr Pract* 2019; 25(1): 43-50. doi: 10.4158/EP-2018-0365.
75. Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2227-33. doi: 10.1210/jc.2009-2752
 76. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Disparities between male and female patients with thyroid cancers: sex difference or gender divide? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 65(4): 500-505. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02623.x
 77. Frazell EL, Schottenfeld D, Hutter RVP. The prognosis and insurability of thyroid cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1970; 20(5): 270–5. doi: 10.3322/canjclin.20.5.270
 78. Mitchell I, Livingston EH, Chang AY, Holt S, Snyder JH, Lingvay I, et al. Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in the United States. *Surgery* 142 (6); 823–8; disc 828.e1. doi: 10.1016/j.surg.2007.09.011
 79. El-Gammal AS, Zahran KM, E-Balshy Mohammed A. Relationship between thyroid nodule size and incidence of thyroid cancer. *MMJ* 2019; 32(3): 26-35.
 80. Ekici MF, Yıldırım AC, Yaylak F, Zeren S, Akgun A, Algin MC. Morphometric Properties of Thyroid Nodules in Relation To Age. *Acta Medica Mediterranea* 2022; 38(6): 3725-9. doi: 10.19193/0393-6384_2022_6_545.
 81. Koo DH, Song KS, Kwon H, Bae DS, Kim J-H, Min HS, et al. Does Tumor Size Influence the Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology for Thyroid Nodules? *Int J Endocrinol* 2016; 3803647 doi: 10.1155/2016/3803647
 82. Evranos B, Polat SB, Baser H, Ozdemir D, Kilicarslan A, Yalcin A, et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology* 2017; 28(4): 259-67. doi: 10.1111/cyt.12384.
 83. Ozdenkaya Y, Ersavas C, Olmuscelik O, Basim P, Ozover İ, Seker M, Arslan NC. Comparison of the Bethesda system classification and postoperative cytology of thyroid nodules: A single center experience. *Dicle Tıp Derg* 2019; 46(3): 443-8. doi:10.5798/dicletip.62039
 84. Pasha HA, Mughal A, Wasif M, Dhanani R, Haider SA, Abbas SA. The Efficacy of Bethesda System for Prediction of Thyroid Malignancies- A 9

- Year Experience from a Tertiary Center. *Iran J Otorhinolaryngol* 2021; 33(117): 209-15. doi: 10.22038/ijorl.2021.50538.2687
85. Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2007; 17(9): 883-8. doi: 10.1089/thy.2007.0001
 86. Berker D, Isik S, Ozuguz U, et al. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. *Endocr* 2011; 39: 13–20. doi: 10.1007/s12020-010-9405-6
 87. Pezzolla A, Marzaioli R, Lattarulo S, Docimo G, Conzo G, Ciampolillo A, et al. Incidental carcinoma of the thyroid. *Int J Surg* 2014; 12 (Suppl 1): 98-102. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.05.041
 88. Arican CD, Ozturk T, Sager MS, Sertbudak I, Teksoz S, Saricoban CT, et al. Incidental Papillary Microcarcinoma and Papillary Thyroid Carcinoma in Multinodular Goiter. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2023; 2768344 doi: 10.1155/2023/2768344
 89. Nanjappa N, Kumar A, Swain SK, Aroul TT, Smile SR, Kotasthane D. Incidental Thyroid Carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65(1): 37–9. doi: 10.1007/s12070-012-0596-4
 90. Joshi P, Chang J, Scola WH, Shah H, Remer LF, Lew JI. Incidental Thyroid Malignancy in Surgical Patients with Benign Thyroid Disease. *J Surg Res* 2004; 302; 778-83. doi: 10.1016/j.jss.2024.07.117
 91. Uppal A, White MG, Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Chang PJ, Angelos P, et al. Benign and Malignant Thyroid Incidentalomas Are Rare in Routine Clinical Practice: A Review of 97,908 Imaging Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(9): 1327-31. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0292.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*