



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TİROİD FOLİKÜLER NEOPLAZİSİNDE MALİGNİTE
RİSKİNİ ARTTIRAN PREDİKTİF FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ÖZARSLAN

Ankara, 2024



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TİROİD FOLİKÜLER NEOPLAZİSİNDE MALİGNİTE
RİSKİNİ ARTTIRAN PREDİKTİF FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin Özgür Aytaç

Dr. Fatma ÖZARSLAN

Ankara, 2024

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi alanı uzmanlık eğitiminde bana bildiklerini ve tecrübelerini aktararak benim genel cerrahi uzman hekimi olmamı sağlayan başta saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Haberal ve Op. Dr. M. Turgut NOYAN, cerrahi bakış açısını kazandıran kıymetli hocam Prof. Dr. Sedat YILDIRIM, tez danışmanım ve bize her an doğruyu işaret eden hocam Prof. Dr. H. Özgür AYTAÇ, tez çalışmamda ve eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Kenan ÇALIŞKAN, Prof. Dr. Ali EZER, Prof. Dr. Hakan YABANOĞLU nezdinde tüm Adana ve Ankara Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi bölümünde bulunan kıymetli hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda emeği geçen başta tez danışmanım Prof. Dr. H. Özgür AYTAÇ ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen değerli ağabeyim Prof. Dr. Hakan YABANOĞLU ve Doç. Dr. Murathan ERKENT başta olmak üzere Tıbbi Patoloji Anabilim dalından Prof. Dr. N. Emrah KOÇER hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca eğitimimde emeği geçen diğer bütün Başkent Üniversitesi çalışanlarına da teşekkür ederim.

Bu eğitim sürecimde her zaman yanımda olan annem Gülay ÖZARSLAN, babam Mustafa ÖZARSLAN'a ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Dr. Fatma ÖZARSLAN

ÖZET

Tiroid Foliküler Neoplazisinde Malignite Riskini Arttıran Prediktif Faktörler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2024

Tiroid nodülü tespit edilen ve FNAB yapılan hastaların %22-42'si Bethesda kategori IV "Foliküler Neoplazi (FN)" tanısı almaktadır. Bu kategori; sistemdeki en tartışmalı grupların başında gelmektedir. Çünkü bu kategoride yer alan FN tanısında benign veya malign hastalık ayırımı sitolojik olarak mümkün değildir. Foliküler neoplazide önerilen tedavi yöntemi hemitiroidektomi (HT) olsa da hasta veya hastalığa ait bazı özellikler bu tedavi seçiminin total tiroidektomi (TT) yönünde olmasına neden olmaktadır. Ayrıca, günümüzde hem teknolojik olanakların daha fazla kullanılması, hem de tiroid kanser insidansında genel bir artışın görülmesi, kanser dışı tiroid cerrahilerinde bile insidental kanser vakalarının artışı FN'de daha geniş bir cerrahi uygulamak gerekli mi? sorusunu düşündürmektedir. Bu çalışma planını oluşturmamızdaki amacımız; FN tespit edilen ve cerrahi uygulanan hastalardaki klinik sonuçlarımızı değerlendirmek, patoloji sonucu malign gelen hastalarda prediktif risk faktörlerini belirlemek ve tedavi yönetimini buna göre belirlemektir. FN'de malignite için olası risk faktörleri belirlendi ve hastalar klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri ve sonuçlar açısından değerlendirildi. Çalışmaya 364 hasta dahil edildi. FNAB sonucu FN olan nodül "hedef nodül" olarak tanımlandı. Hastalar, hedef nodülde cerrahi sonrası malignite saptanmayan (Grup 1) ve saptanan (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun demografik, radyolojik ve klinik özellikleri belirlendi. Hastalara HT veya TT olarak iki ayrı tür cerrahi işlem uygulandı. HT uygulanan ve patoloji sonucu malignite açısından risk kategorisinde olan hastalara daha sonra tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. Hasta sayısı, Grup 1'de 199 (%54,7), Grup 2'de 165 (%45,3) idi. Hastaların 138 (%37,9)'ünde hedef nodül dışında insidental olarak malignite saptandı. Malignite riskini etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda 45 yaşın malignite için belirleyici bir kestirim olabileceği gözlemlendi. 45 yaş altında malignite riski 45 ve üzerinelere göre daha fazla bulundu. Kadın hastaların 123'ünde (%42,7), erkek hastaların ise 42'sinde (%55,3) malignite görüldü. Erkek hastalarda malignite oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti.

Sonuç olarak; FN olgularında erkek cinsiyette, 2 cm ve üzerinde olan nodüllerde, genç yaşlarda malignite riski artmaktadır. Bizim verilerimize göre FN'de malignite riski

%45,3'tür. Ayrıca hedef nodül malign olanların dışında insidental tiroid kanseri oranı %37,9'dur. Bu oranların literatürdeki verilerden fazla olmasını bölgemizde tiroid kanser sıklığının fazla olmasına bağlamaktayız. Aynı zamanda eşlik eden Hashimoto hastalığının fazla olması, USG incelemelerinde çoklu nodül varlığı, hastaların bir kısmında tiroid kanser öyküsünün olması cerrahi seçimimizde TT'nin daha sık seçilmesine neden olmuştur.

Anahtar kelimeler: Foliküler Neoplazi, Nodül Boyutu, Yaş, Cinsiyet

ABSTRACT

Predictive Factors That Increase the Risk of Malignancy in Thyroid Follicular Neoplasia Başkent University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, 2024

22-42% of patients who are diagnosed with thyroid nodules and undergone FNAB are diagnosed with Bethesda category IV “Follicular Neoplasia (FN)”. This category; It is one of the most controversial groups in the system. Because in the diagnosis of FN in this category, it is not possible to distinguish benign or malignant disease cytologically. Although the recommended treatment method for follicular neoplasia is hemithyroidectomy (HT), some characteristics of the patient or the disease cause this treatment choice to be total thyroidectomy (TT). In addition, today, with the increased use of technological opportunities, a general increase in the incidence of thyroid cancer, and the increase in incidental cancer cases even in non-cancer thyroid surgeries, is it necessary to perform a more extensive surgery in FN? It makes you think about the question. Our purpose in creating this work plan is; Our aim is to evaluate our clinical results in patients who were diagnosed with FN and underwent surgery, to determine predictive risk factors in patients with malignant pathology results, and to determine treatment management accordingly. Possible risk factors for malignancy in FN were identified and patients were evaluated in terms of clinical, radiological and pathological features and outcomes. 364 patients were included in the study. The nodule with FN as a result of FNAB was defined as the “target nodule”. The patients were divided into two groups: those with no malignancy detected after surgery in the target nodule (Group 1) and those with malignancy detected (Group 2). Demographic, radiological and clinical characteristics of the two groups were determined. Two different types of surgical procedures were performed on the patients: HT or TT. Complementary thyroidectomy was then performed on patients who underwent HT and whose pathology results were in the risk category for malignancy. The number of patients was 199 (54.7%) in Group 1 and 165 (45.3%) in Group 2. Malignancy outside the target nodule was incidentally detected in 138 (37.9%) of the patients. As a result of the univariate logistic regression analysis performed to determine the factors affecting the risk of malignancy, it was observed that age 45 could be a decisive predictor for malignancy. The risk of malignancy was found to be higher in people under the age of 45 compared to those aged 45 and over. Malignancy was observed

in 123 (42.7%) of the female patients and 42 (55.3%) of the male patients. The malignancy rate was higher in male patients, although it was not statistically significant.

In conclusion; In FN cases, the risk of malignancy increases in male gender, in nodules that are 2 cm or more, and at younger ages. According to our data, the risk of malignancy in FN is 45.3%. Additionally, the rate of incidental thyroid cancer, excluding those whose target nodule is malignant, is 37.9%. We attribute the fact that these rates are higher than the data in the literature to the high frequency of thyroid cancer in our region. At the same time, the high number of concomitant Hashimoto's disease, the presence of multiple nodules in USG examinations, and the fact that some of the patients have a history of thyroid cancer have caused TT to be chosen more frequently in our surgical selection.

Keywords: Follicular Neoplasia, Nodule Size, Age, Gender

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	x
GRAFİKLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	5
2.2. Tiroid Bezi Histolojisi	6
2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi	7
2.4. Tiroid Bezi Anatomisi	9
2.4.1. Tiroid Bezinin Arteriyel Beslenmesi.....	11
2.4.2. Tiroid Bezinin Venöz Drenajı	11
2.4.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı	11
2.4.4. Tiroid Bezinin İnnervasyonu.....	12
2.4.5. Superior Tiroid Arter ve Superior Larengeal Sinir.....	13
2.4.6. İinferior Tiroid Arter ve İinferior (Rekürren) Larengeal Sinir.....	14
2.5. Tiroid Nodül Klinik Yaklaşım ve Yönetim	15
2.5.1. Tanım ve Etiyoloji	15
2.5.2. Epidemiyoloji	16
2.5.3. Tiroid Nodül Saptanan Hastanın Değerlendirilmesi	17
2.5.3.1. Anamnez ve fizik muayene.....	17
2.5.3.2. Tiroid fonksiyon testleri	18
2.5.3.3. Tiroid nodül radyolojik görüntüleme	19
2.5.3.4. Tiroid İnce iğne aspirasyon biyopsisi.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	34

4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR.....	55

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid nodülü ile ilişkili tiroid bezi patolojileri	16
Tablo 2. İdeal bir tiroid USG Raporunda değerlendirilen nodül özellikleri.....	20
Tablo 3. Tiroid nodüllerinin ultrasonografi bulgularına göre benignite ve malignite kriterleri	23
Tablo 4. Lenf nodlarının ultrasonografi bulgularına göre malignite öngörüsü (ATA, 2015).....	23
Tablo 5. EU TRADS.....	23
Tablo 6. USG bulguları, tahmini malignite riski ve İİAB endikasyonları (ATA 2015).....	26
Tablo 7. Bethesda sınıflaması 2023	27
Tablo 8. Tiroid sitopatolojisini raporlamaya yönelik 2023 Bethesda sistemi: ROM ve önerilen yönetim şekli.....	27
Tablo 9. Demografik özellikler.....	37
Tablo 10. FN sitolojili nodülün USG bulgularına göre malignite riski	38
Tablo 11. Grup 1 ve 2A'daki nodül boyutu ve yaş karşılaştırılması	39
Tablo 12. Grup 1 ve 2B'deki nodül boyutu ve yaş karşılaştırılması	39
Tablo 13. Grup 1 ve 2C'deki nodül boyutu ve yaş karşılaştırılması	39
Tablo 14. Hedef nodül dışında saptanan insidental tiroid kanserleri.....	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bez embriyolojik gelişimi.....	6
Şekil 2. Normal tiroid bezi histoloji	7
Şekil 3. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı	7
Şekil 4. Tiroid hormon sentezi	8
Şekil 5. Tiroid bezi anterior görünüşü.....	10
Şekil 6. Tiroid bezinin vasküler yapısı.....	11
Şekil 7. Tiroid bez lenfatik drenaj	12
Şekil 8. Tiroid bezinin innervasyonu	13
Şekil 9. Cernea klasifikasyonu	14
Şekil 10. İTA ve RLS seyri	15
Şekil 11. Normal ve nodüler tiroid dokusu	15
Şekil 12. TİAB'nde kullanılan malzemeler.....	24

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Folliküler Neoplazi	3
Resim 2. Foliküler Adenoma	3
Resim 3. Folliküler Karsinoma	4
Resim 4. Folliküler varyant papiller karsinoma	4
Resim 5. Foliküler neoplazi nedeniyle yapılan hemitiroidektomi (sol lobektomi) spesmeni	34
Resim 6. Foliküler neoplazi (sağ) ve multinodüler guatr nedeniyle yapılan total tiroidektomi	34

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Nodül boyutu ve hasta yaşının malignite ilişkisi	40
Grafik 2. Patoloji sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	41
Grafik 3. Patoloji sonuçlarının 45 yaşa göre dağılımı	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ATA	: American Thyroid Association, Amerikan Tiroid Birliği
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DIT	: Diiyodotirozin
ETE	: Ekstratiroidal Yayılım
FN	: Foliküler Neoplazi
FTC	: Foliküler Tiroid Karsinomunu
fvPTC	: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomunu
HT	: Hemitiroidektomi
İTA	: İinferior Tiroid Arter
MIT	: 5-Monoiyodotirozin
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PTC	: Papiller Tiroid Karsinomu
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RLS	: İinferior Larengeal Sinir
ROM	: Risk of Malignancy
SLS	: Süperior Laringeal Sinir
STA	: Superior Tiroid Arter
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TG	: Tiroglobulin
TİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Salglaticı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TSH-R	: TSH Reseptörü
TT	: Total Tiroidektomi
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri, tiroid bezi içinde yer kaplayan, çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, radyolojik olarak sınırları ayrılabilen küresel veya ovoid şekilli lezyonlardır. Tanıda, sitolojik inceleme her zaman yeterli sonuç veremediğinden, tiroid nodüllerinin yönetiminde belirsizlikler oluşabilmektedir. Tiroid hastalıkları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Ultrasonografi (USG) ile yetişkin popülasyonun %10-67'sinde ve otopsi serilerinde ise tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmıştır. Saptanan bu nodüllerin %9,2 ile 14,8'inde sitolojik tanıda malignite saptanması malign-benign ayrımını önemli kılmaktadır (1).

Tiroid nodüllerinin; tedavi yönetimi için radyolojik, klinik ve en önemlisi de sitolojik olarak tanımlanmaları gerekmektedir. Bu tanımlamalar için hastalardan detaylı bir anamnez, tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için laboratuvar tetkikleri, nodülün maligniteye ait olabilecek radyolojik özelliklerinin değerlendirilebilmesi için detaylı bir tiroid USG'si ve endikasyonlar dahilinde sitolojik inceleme için tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) yapılması gerekmektedir. USG özelliklerine göre yüksek risk grubunda olan 10 mm ve üzerindeki nodüllere, orta risk grubunda olan 15 mm ve üzerindeki nodüllere, düşük risk grubunda olan 20 mm ve üzerindeki nodüllere TİAB yapılmalıdır (2). TİAB'ın tiroid kanserlerinin saptanmasında ortalama duyarlılığı %83, özgüllüğü %92, tanısız doğruluk oranı ise %95 olarak saptanmıştır (3).

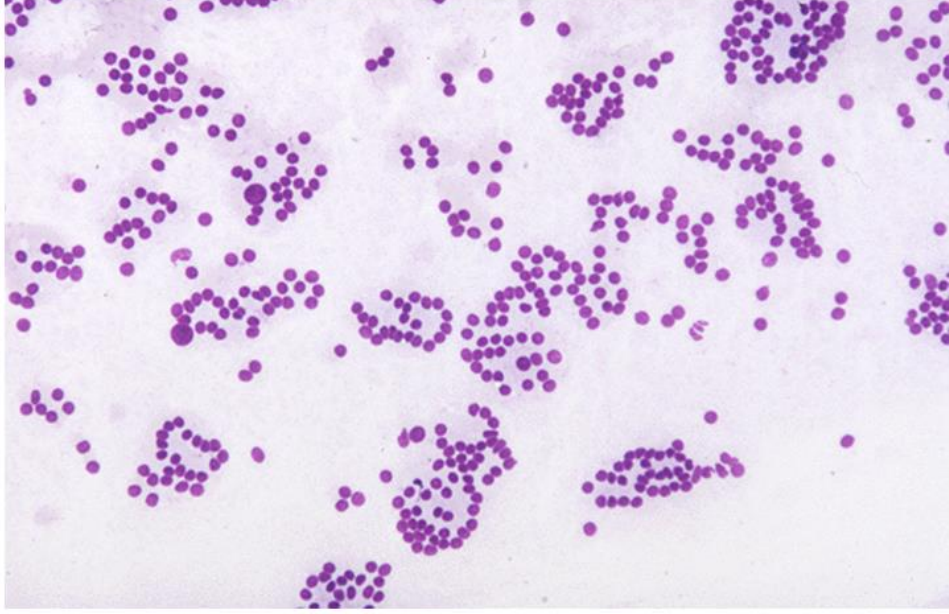
TİAB ile alınan sitolojik örneklemeleri standardize etmek amacıyla Ulusal Kanser Enstitüsü 2009 yılında Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi (Bethesda) adını verdiği bir sistemi uygulamaya koymuştur (4). En son 2023 yılında güncellenen (5) bu raporlama sisteminde kategori IV'de yer alan "Foliküler Neoplazi (FN)" tanısı hala gri alan olarak tanımlanmaktadır (**Resim 1**). Bu kategoride yer alan hastalarda tanı sürecinde yaşanan problemler tedavi planının oluşturulmasında büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Tiroid nodülü tespit edilen ve TİAB yapılan hastaların %22-42'si Bethesda kategori IV "Foliküler Neoplazi" tanısı almaktadır (6). Bethesda kategori IV'ün malignite oranı %10-40 gibi geniş bir aralıkta bulunmaktadır (4). Bu kategori; sistemdeki en tartışmalı grupların başında gelmektedir. Çünkü bu kategoride yer alan FN tanısında benign veya malign hastalık ayrımı sitolojik olarak mümkün değildir. TİAB ile sitoloji değerlendirmesi, papiller tiroid karsinomu (PTC) ile benign hastalık arasında ayrım yapmada önemli ölçüde başarılıdır. Ancak FN ön tanısında yer alan foliküler lezyonda;

foliküler tiroid karsinomunu (FTC) (**Resim 3**), foliküler varyant papiller tiroid karsinomunu (fvPTC) (**Resim 4**) ve benign foliküler adenom (**Resim 2**), hiperplastik nodüler guatr gibi hastalıkların ayırıcı tanısı zordur (7-9). FTC, kapsüler invazyon, ekstratiroidal yayılım (ETE), vasküler invazyon, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varlığı temel alınarak foliküler adenomdan ayrılır (10,11).

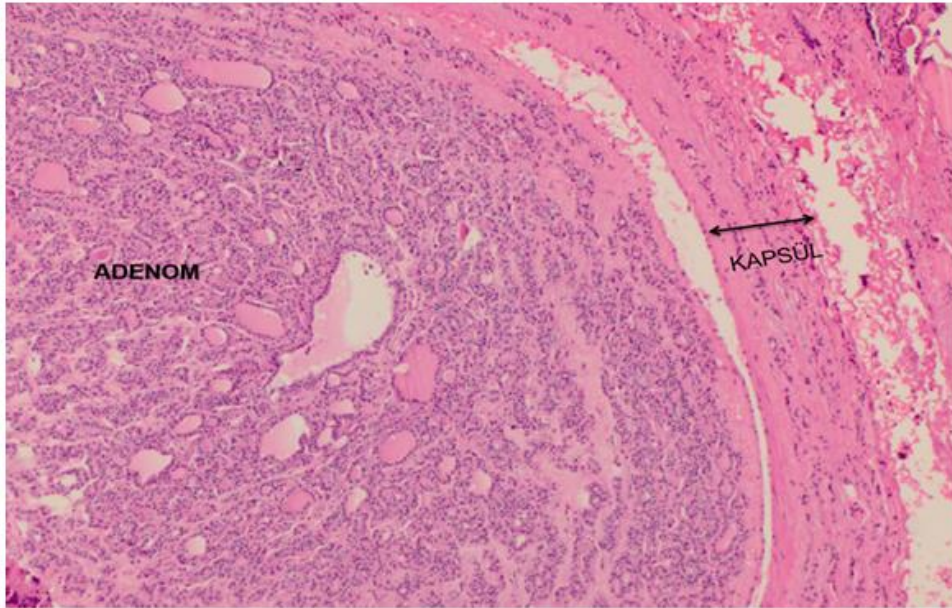
FN'de genellikle önerilen tedavi lobektomi ve istmektomidir (12). FN'de malignite riski ile ilgili ameliyat sırasında yapılan patolojik incelemeler (frozen section - donmuş kesit) sonuç vermemektedir (12). Ameliyat sonrası dönemde kanser saptanırsa; gerekli durumlarda tedavi, tamamlayıcı tiroidektomi olmalıdır (12,13).

FN'de önerilen tedavi yöntemi hemitiroidektomi (HT) olsa da hasta veya hastalığa ait bazı değerlendirmeler bu tedavi seçiminin total tiroidektomi (TT) yönünde olmasına yol açmaktadır. TT uygulanma nedenleri arasında; hastaların çoğunun ameliyat endikasyonunun multinodüler guatr olması, TİAB sonuçları ile radyolojik ve klinik bulgular arasındaki uyumsuzluk, tiroid kanseri riskini arttıran aile hikayesi ve baş-boyun bölgesine alınan radyasyon varlığı, hastanın tamamlayıcı tiroidektomi gerekliliği durumunda ikinci cerrahi işlemi istememesi, özellikle ülkemizde olduğu gibi kadın hastalarda hipotiroidinin (tiroidit nedeni ile) yaygın olması ve buna bağlı levotiroksin tedavileri alıyor olmaları sayılabilir. Ayrıca günümüzde hem teknolojik olanakların daha fazla kullanılması hem de tiroid kanser insidansında genel bir artışın görülmesi, kanser dışı tiroid cerrahilerinde de insidental kanser vakalarının artışı, "FN'de daha geniş bir cerrahi uygulamak gerekli mi?" sorusunu akla getirmektedir (14-19).

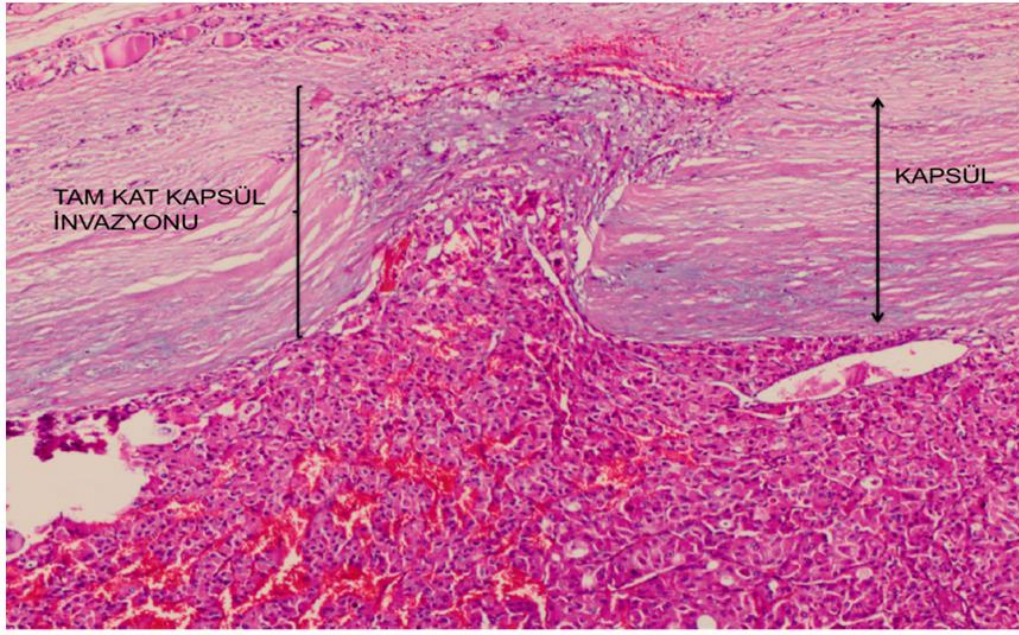
Günümüzde FN tanılı hastalarda önerilen tedavi yöntemi HT olsa da, hasta ve hastalığa ait özellikler tedavi yönetimini etkilemektedir. Literatürde çoğu seride uygulanan tedavi yönteminin ne olacağı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada amacımız; kliniğimizde Ocak 2016 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında TİAB sonucunda FN tespit edilen ve cerrahi uygulanan hastalardaki klinik sonuçların değerlendirilmesidir. Ayrıca preoperatif dönemde FN tanısı konulan ancak ameliyat sonrası patoloji sonucu tiroid kanseri gelen hastalarda; kanser oluşumunda rol oynayan hastaya ait demografik özellikleri ve hastalığa ait klinik, radyolojik verileri ortaya koymaktır. Ayrıca malignite açısından belirleyeceğimiz prediktif faktörlerin cerrahi yöntem seçimine etkisi araştırılacaktır. Elde edilen veriler ışığında FN'de cerrahi tedavi seçiminde HT/TT kararına etki eden belirleyicileri saptamayı ve bunları literatürde paylaşmayı amaçladık.



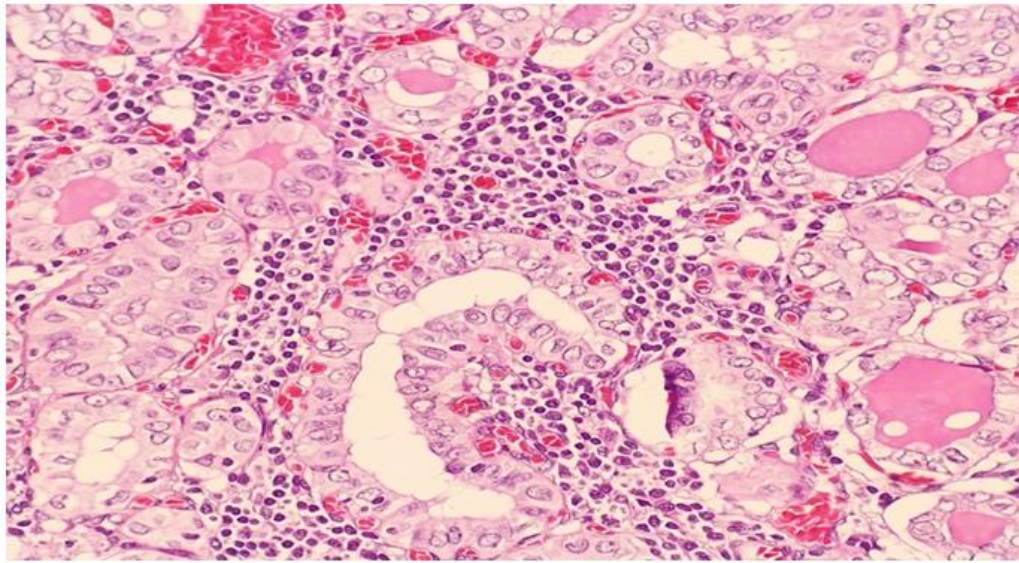
Resim 1. Folliküler Neoplazi: Kolloidden fakir zeminde nükleer irileşme gösteren tiroisitlerden oluşan mikrofolliküller (MGG X100)



Resim 2. Foliküler Adenoma: Çevre tiroid dokusundan etrafında bası bulgusu bulunan, kalın bir fibröz kapsülle ayrılmış, çevredekilerden farklı karakterde, kolloidden genel olarak fakir ve küçük follikülerden oluşan lezyon (HE X40)



Resim 3. Folliküler Karsinoma: Tam kat kapsül invazyonu oluşturmuş kolloidden fakir, mikrofollikül yapıları ile karakterize minimal invaziv folliküller karsinoma (HE X100)

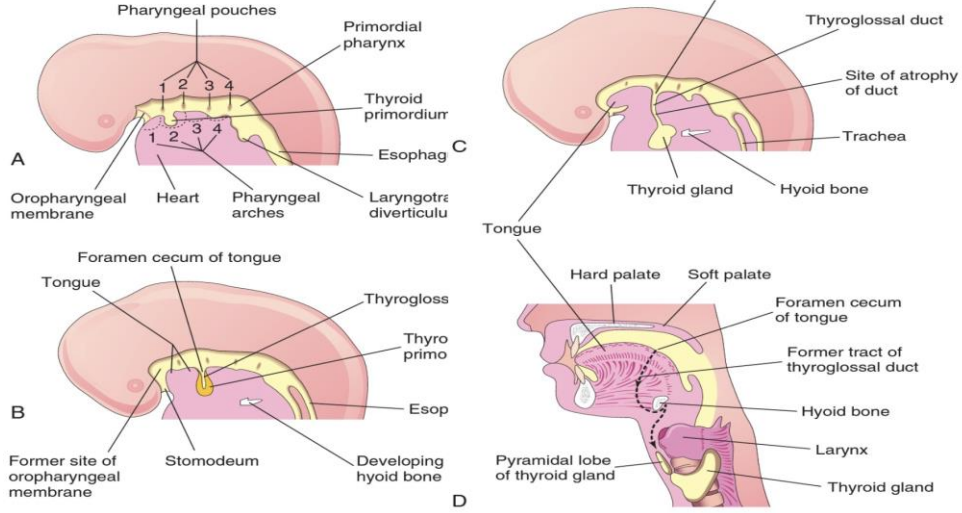


Resim 4. Folliküler varyant papiller karsinoma: Nükleer irileşme, şeffaflanma, nükleer membran düzensizliği, perifere yerleşmiş tek, küçük nükleol, groove ve intranükleer psödoinklüzyon varlığı ile karakterize papiller karsinoma özelliklerine sahip tiroisitlerden oluşan folliküler yapılar. Lezyon kapsülsüz olup, infiltran paterndedir. Gerçek papiller yapı mevcut değildir (HE X400)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

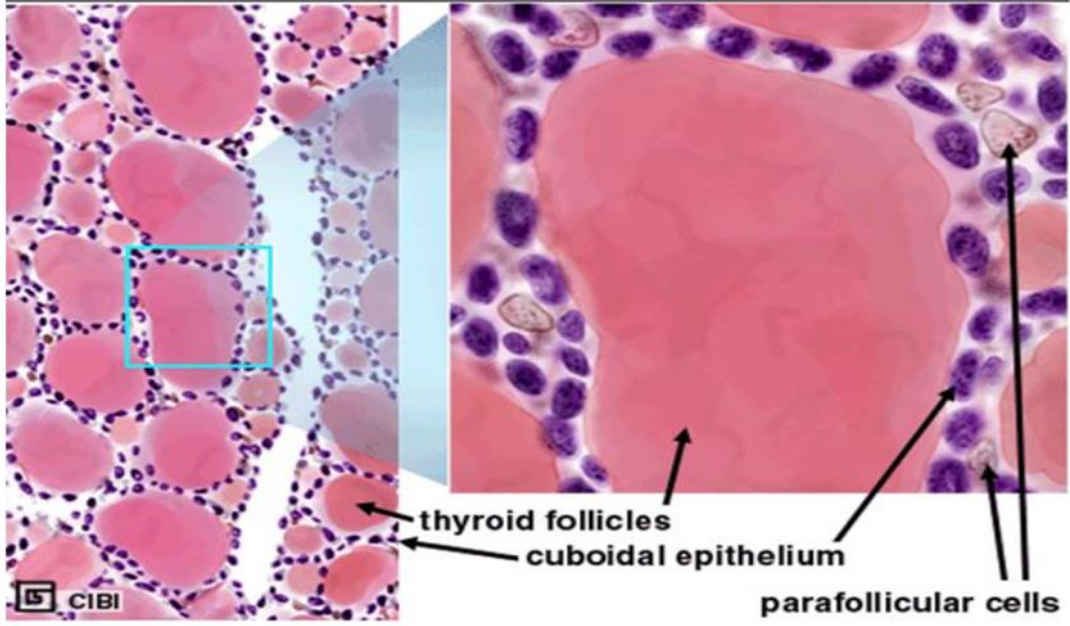
Tiroid bezi; intrauterin dönemde ilk gelişen endokrin bezdir. Tiroid bezi taslağı, embriyonik dönemin 24. gününde, 1. ve 2. farengial ceplerin arasında, primitif farengs tabanının median yüzünde, endodermal epitel hücrelerden köken alan, tiroid primordial hücrelerin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. İlk gelişim bölgesi, dilin 2/3 ön ve 1/3 arka bölümünün birleşim yerinde, tuberculum impar ve kopula arasında yer alır ve foramen çekum olarak adlandırılır. Tiroid divertikülünü foramen çekumda orjin yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Gelişimin erken döneminde primordial hücrelerin oluşturduğu tiroid bezi taslağı içi boş divertiküler bir yapı iken kaudal yer değiştirme sürecinde solid bir yapı halini alır (20-22). Tiroglossal duktusun distal ucundaki primordial hücreler tiroid dokusuna diferansiye olarak tiroid bezinin piramidal lobunu oluşturur. Gebeliğin 5. haftasında, 4. farengial arkustan endodermal hücrelerden köken alan ve sonra nöral krest hücreleri tarafından infiltre edilen ultimobranşiyal cisim, lateral lobların süpero-medial bölümünde yer alan primordial hücrelerin bir bölümü ile temas ederek parafoliküler hücrelere (C hücreleri) farklılaşır. İki ilkel yapının birleşim yerinde Zuckerkandl tüberkülü olarak bilinen yapı kalır (21-24). Embriyonik dönemin 50. günü civarında tiroid bezi trakeanın önünde, median isthmus ile birbirine bağlanan iki lateral lob ve piramidal lobtan oluşan matür formunu alır ve son konumuna ulaşır (21,22). Tiroglossal duktus tiroid bezi son pozisyonuna ulaştıktan sonra regrese olur ve küçük bir girinti şeklinde foramen çekumda kalır. Fetal yaşamın 3. ayı civarında tiroid bezi içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tek katlı epitel hücre ile çevrili, ortası boş foliküler bir yapıya dönüşür. Foliküler hücreler embriyonik dönemin 29. gününden itibaren tiroglobulin (TG) sentezleyebilir ancak iyot konsantre etmeleri ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftada olur. Fetal yaşamın 12-13. haftalarında foliküller içinde kolloid birikmeye başlar (23).



Şekil 1. Tiroid bez embriyolojik gelişimi (*The Developing Human Clinically Oriented Embryology book.11th Edition*)

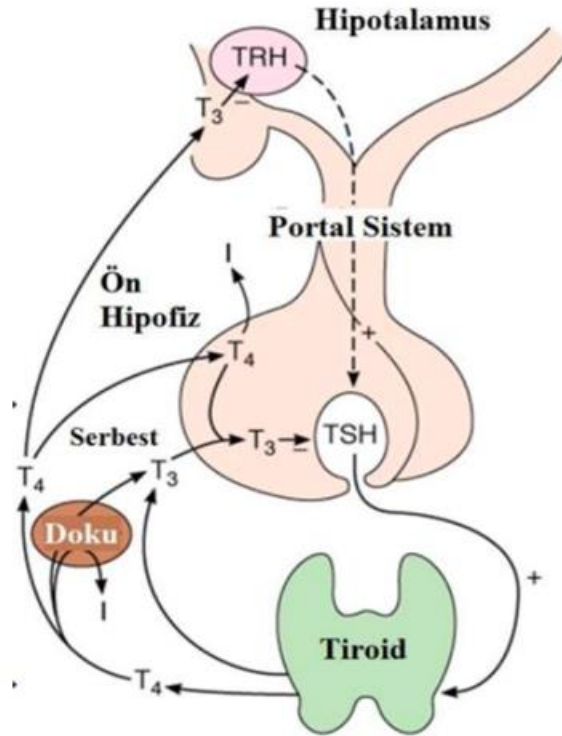
2.2. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi parankimi her biri 20-40 folikülden oluşan lobüllerden meydana gelir. Küresel tiroid foliküler ünite, kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen, tirosit adı verilen, bazal lamina üzerinde yerleşik, tek katlı epitel hücrelerden oluşur. Tirositler TG ve tiroid hormonlarını sentezler ve salgılar. Tiroid bezi büyük miktarda salgı ürünlerinin depolandığı tek endokrin bezdir. Depolama folikül hücrelerinin dışında, folikül lümeninde kolloid içinde olur. Kolloid tiroid hormonlarının öncüsü olan tiroglobulun içerir. Folikül epitelinin bazal laminasının içinde veya foliküller arasında izole hücre kümesi halinde, nöral kristadan gelişen parafoliküler hücreler bulunur. Parafoliküler hücreler genellikle tiroid folikül hücrelerinden biraz daha büyük olup daha soluk boyanırlar. Parafoliküler hücreler kalsitonin salgılar. Tiroid bezi parankim içine bölmeler göndererek uzanan, parankimi lobüllere ayıran ve kan damarları, sinirler ve lenfatikleri taşıyan fibröz bir kapsülle örtülüdür. Foliküller birbirlerinden yalnızca düzensiz retiküler bağ dokusu ile ayrılırlar. Retiküler bağ dokusu sentezlenen hormonun dolaşıma salındığı pencere kapiller tipte zengin vasküler yapıya sahiptir (25).



Şekil 2. Normal tiroid bezi histoloji (LPF&HPF Pathology Dept. KSU)

2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi

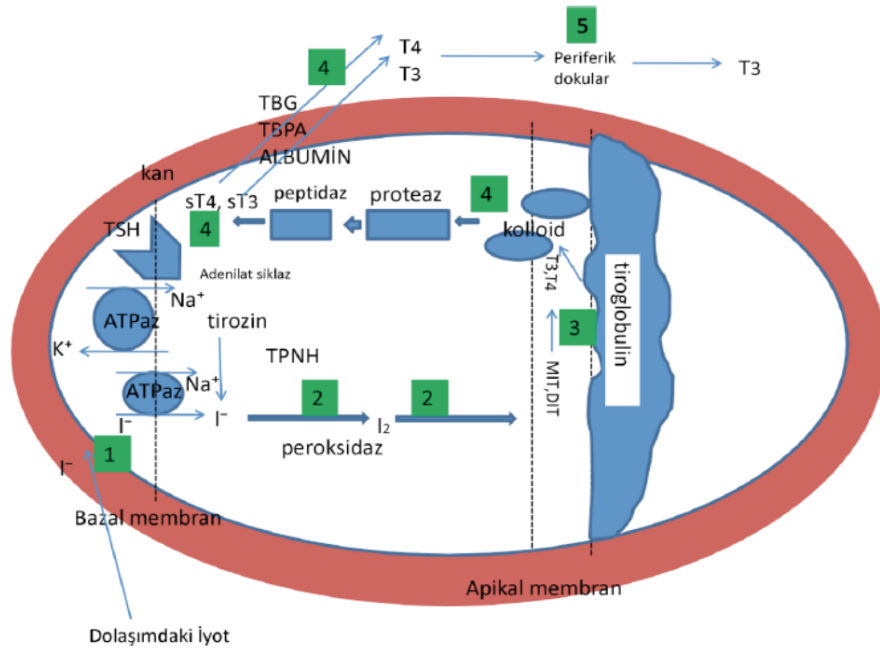


Şekil 3. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı (Gardner DG SD eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 2011. 77-79 p.)

Tiroid hormonu, kalp, santral sinir sistemi, otonom sinir sistemi, kemik, gastrointestinal sistem ve metabolizma dahil olmak üzere vücuttaki hemen hemen her

organ sistemini etkiler. Genel olarak intranükleer reseptörüne bağlandığında metabolizma hızını ve termojenezi arttıran genleri aktive eder. Artan metabolizma hızı, artan oksijen ve enerji tüketimini içerir.

Tiroid bezi, ön hipofiz bezi ve hipotalamus, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini tanımlayan kendi kendini düzenleyen bir devreyi içerir. Tiroid bezinin ürettiği ana hormonlar tetrayodotironin (T₄) ve triiyodotironindir (T₃). Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofiz bezinden salınan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T₄, uygun geri bildirim mekanizmaları ile homeostaziyi sürdürmek için senkronize bir şekilde çalışır. İyot ince bağırsaktan emilen önemli bir eser elementtir. T₃ ve T₄ sentezi için esansiyeldir. İyot alımının azalması, iyot eksikliğine ve tiroid hormon sentezinin azalmasına neden olabilir (26). İyot içeren diyet kaynakları süt ve süt ürünleri, yumurta, iyotlu sofraya tuzu, tuzlu su balıkları, kabuklu deniz ürünleri, soya ürünleri, sebzeler ve multivitaminlerdir. Tiroid hormonunun sentez ve salınımının düzenlenmesi hipotalamusta başlar. Hipotalamustan salınan TRH, ön hipofizdeki tirotropin hücrelerini uyarır ve sentezlenen TSH kana salınır. TSH tiroid foliküler hücrenin bazolateral kısmındaki TSH reseptörüne (TSH-R) bağlanarak etki eder. TSH, TG sentezini artırarak ve tiroid hormon sentezinin her basamağını etkileyerek tiroid hormon sentezini uyarır.



Şekil 4. Tiroid hormon sentezi (Çocuk Endokrinolojisi Nobel Tıp Kitabevi)

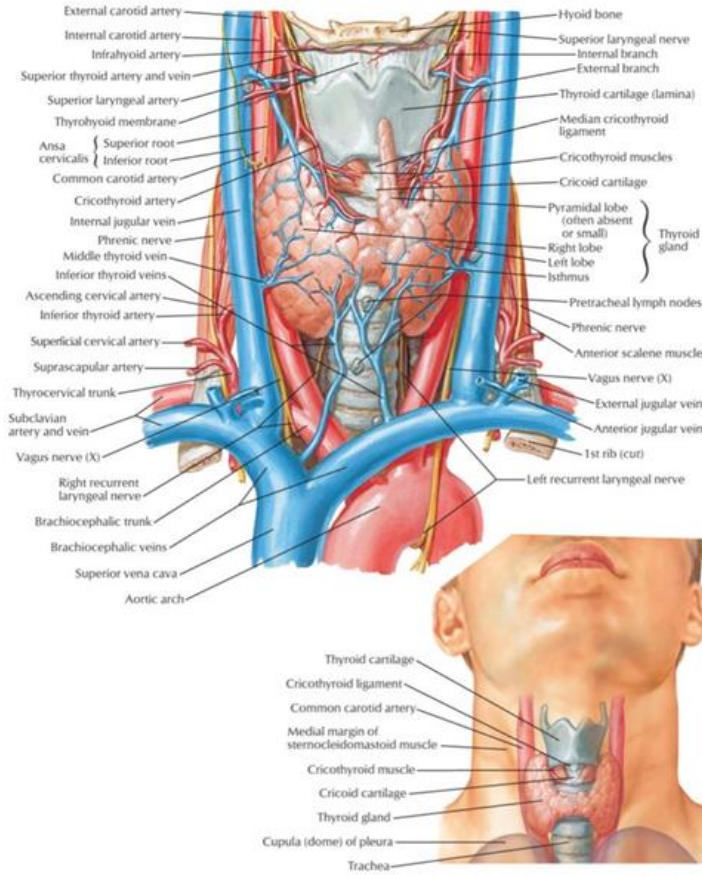
Tiroid foliküllerindeki tiroisitler, tiroid hormon sentezi için öncü protein olan TG sentezler. TG iyot içermez ve kolloidde depolanır. Tiroisitlerin bazolateral membranında

yer alan Na⁺-I⁻ ortak taşıyıcı (NIS) ile hücre içine alınan iyodür, apikal membrandan pendrin aracılığıyla kolloid içerisine taşınır. Tiroid peroksidaz (TPO) enzim sistemi hidrojen peroksit kullanarak iyodidi (I⁻) iyodine (I₂) oksitler ve I₂'nin TG yapısındaki tirozin kalıntılarına bağlanmasıyla 5-Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT lar kendi içinde eşleşerek T₃ ve T₄ sentezi gerçekleşir. T₃ ve T₄ foliküler lümende TG'ye bağlanarak depolanır. Tirositler TG'ye bağlı olarak bulunan T₃ ve T₄'ü endositoz ile hücre içine alır ve hücre içinde lizozomal proteolitik enzimler tiroglobulini MIT, DIT, T₃ ve T₄'e ayırır. T₃ (%20) ve T₄ (%80) MCT8 taşıyıcı yoluyla pencereci kılcal damarlara salınır (27,28). Tiroid hormonları lipofiliktir ve plazmada tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümine bağlanarak taşınır. Tiroid hormonunun (serbest T₄) yalnızca bir kısmı (yaklaşık %0,2) serbest ve aktiftir. Hedef bölgesine ulaştığında T₃ ve T₄, bağlayıcı proteinlerinden ayrılarak hücrelere girer. T₃ ve T₄ ilgili hücrede nükleer reseptörlerine bağlanır ve transkripsiyon faktörlerini aktive ederek belirli genlerin ve hücreye özgü tepkilerin aktivasyonuna neden olur. Tiroid hormonları karaciğerde sülfatlanma ve glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir ve safrayla atılır (29). Tiroid hormon reseptörleri T₃ ve T₄'e bağlanabilen transkripsiyon faktörleridir. Ancak T₃'e karşı afiniteleri çok daha yüksektir. Sonuç olarak T₄ nispeten aktif değildir. T₃ tiroid hormonu görece aktif formudur. Salınan hormonun %80'i T₄, %20'si T₃ olmasına rağmen periferde deiyodidaz enzimi ile T₄ T₃'e deiyodine edilir.

2.4. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, boyunun ön orta hattında, C5-T1 vertebralar arasında yer alan, zengin damar yapısıyla iyi kanlanan, kırmızı-kahverengi, kelebek şeklinde bir endokrin bezidir. Ortalama 15 ila 25 g ağırlığındadır ve endokrin bezlerin en büyüğüdür. 8 ay-15 yaş arasında tiroid bezi hem erkeklerde hem de kadınlarda aynı görünür. 15 yaş üstü kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre biraz daha ağırdır. Menstrüasyon ve gebelik dönemlerinde fizyolojik olarak ağırlık daha da artmaktadır. Tiroid bezi sağ ve sol lateral lob ve bunları inferomedialde birbirine bağlayan isthmus, isthmustan hyoid kemiğe kadar uzanan piramidal lobdan oluşur. Piramidal lobun bazen sağ veya sol lobdan çoğunlukla sol lobdan kaynaklandığı görülmektedir. Lateral lobların şekli kabaca koniktir. Tepe noktası süperolaterale (tiroid kıkırdağın alt 1/3 kısmı) ve tabanları inferomediale (4. ve 5. trakeal halka hizası) uzanır. Lateral loblar yaklaşık olarak vertikal yönde 5 cm, transvers yönde 3 cm, ön-arka yönde ise 2 cm'dir. İsthmus 2. ve 4. trakeal kıkırdakların üzerinde yer alır.

Yaklaşık olarak 12-15 mm yüksekliğinde, 15 mm kalınlığındadır. Tiroid ve krikoid kıkırdaklar tiroid bezi için bir iskele sağlar. Tiroid bezini boynun derin fasyasının orta tabakası olan pretrakeal fasya sarar ve larengeal kıkırdaklara sıkıca bağlıdır. Anterior asıcı bağ her bir tiroid lobunun superior ve medial yüzünden başlayarak krikoid ve tiroid kıkırdağa ulaşır. Bezin posteromedial yüzü ise krikoid kıkırdak, 1. ve 2. trakeal halkalara posterior asıcı bağ (Berry ligamenti) ile bağlanır. Larinkse doğru ilerleyen rekürren larengeal sinir (RLS) genellikle Berry ligamentinin derininde, içinde veya lateral yaprağının arasında bulunabilir (20,30). Fibromusküler bir yapı olan levator glandulae tiroidea de istmus veya piramidal lobu hyoid kemiğe bağlar (30). Lobların dış yüzünü dışarıdan içeri doğru cilt, cilt altı yağ dokusu, platsyma, boyunun yüzeysel ve derin fasyaları, kısmen sternokleidomastoid kas, omohyoid kasın üst karnı, sternohyoid ve sternothyroid kaslar örter. Lobların iç yüzleri trakea, tiroid kıkırdağın alt bölümü, krikoid kıkırdağın yan kısmı, inferior farengeal konstriktör kas, özofagus, superior tiroid arter (STA), inferior tiroid arter (İTA), superior ve inferior paratiroid bezler ve RLS ile komşudur (20,23).



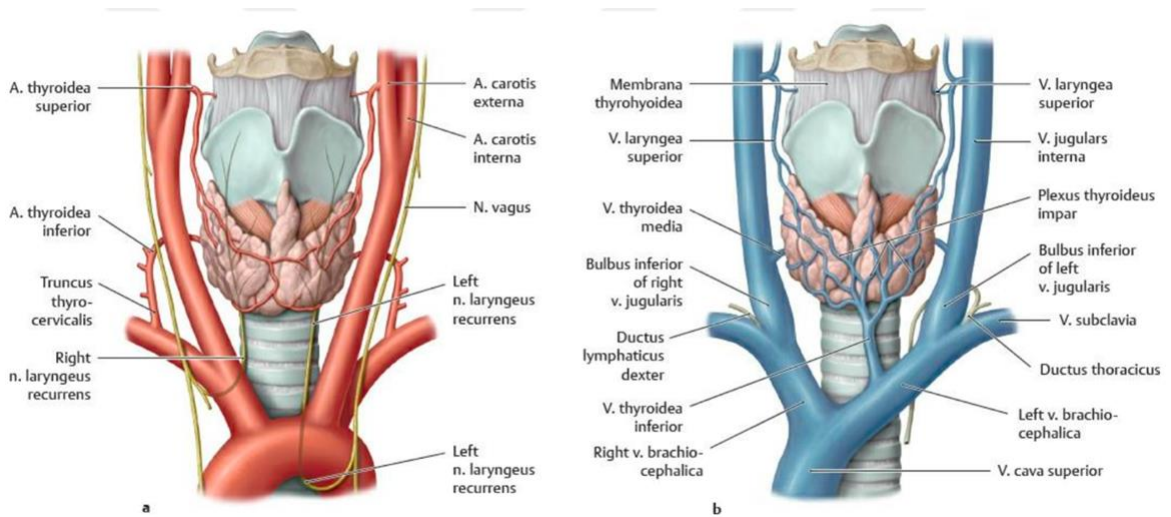
Şekil 5. Tiroid bezi anterior görünüşü (Frank H.Netter)

2.4.1. Tiroid Bezinin Arteriyel Beslenmesi

Tiroid bezinin arteriyel beslenmesi STA ve İTA ve nadiren de tiroidea ima (%10) arterinden kaynaklanmaktadır (Şekil 6). Tiroid bezinin arterleri, tiroidin gerçek kapsülü ve pretrakeal fasya arasında bulunmaktadır. Bu arterlerin arasında ipsilateral ve kontralateral çok yoğun anastamozlar mevcuttur. Tiroidea ima eğer mevcutsa aortik arkustan veya innominat arterden (brakiosefalik trunkus) kaynaklanır ve tiroid bezine istmusun inferior kenarından girer (20,30,31).

2.4.2. Tiroid Bezinin Venöz Drenajı

Üç adet ven tiroidin venöz drenajını sağlar (Şekil 6). Superior tiroid ven, STA ile birlikte seyrederek ve internal juguler vene dökülür. Orta tiroid ven ise doğrudan internal juguler vene dökülür. Inferior tiroid ven ise boynun her iki tarafında farklı yollar izler. Sağ inferior tiroid ven innominat arterin önünden geçerek sağ brakiosefalik vene ulaşır veya trakeanın önünden geçerek sol brakiosefalik vene dökülür. Solda ise drenaj sol brakiosefalik venedir. Nadiren her iki inferior ven, tiroidea ima veni olarak adlandırılan ortak bir trunkus oluşturur ve sol brakiosefalik vene dökülür (20,30,31).

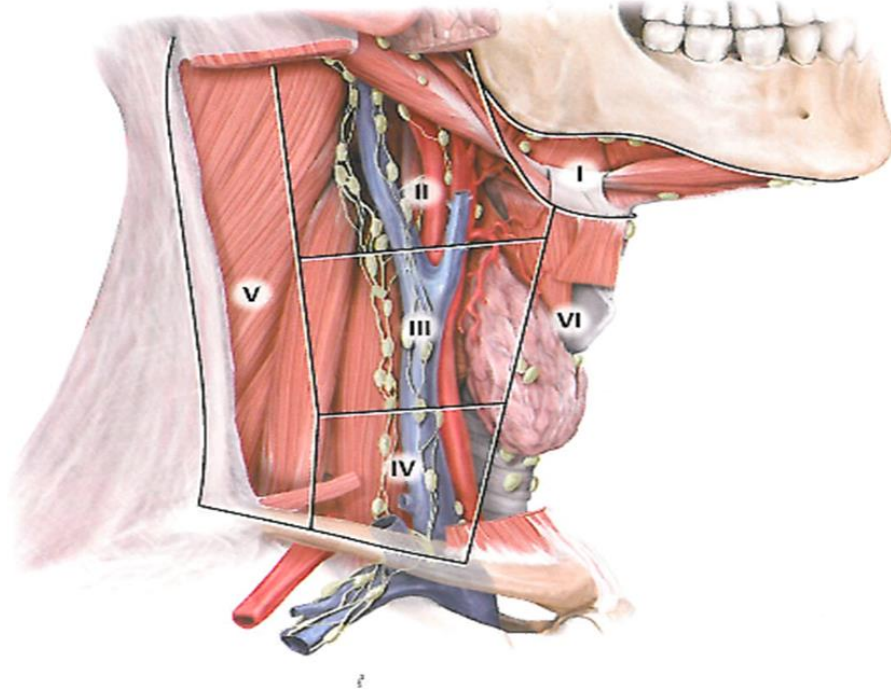


Şekil 6. Tiroid bezinin vasküler yapısı (Prometheus Anatomi Atlası)

2.4.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır ve birden fazla seviyeye dökülür. Tiroid bezinin lenfatikleri kapsülden geçer ve RLS'i takip ederek prelarengeal (Delphian),

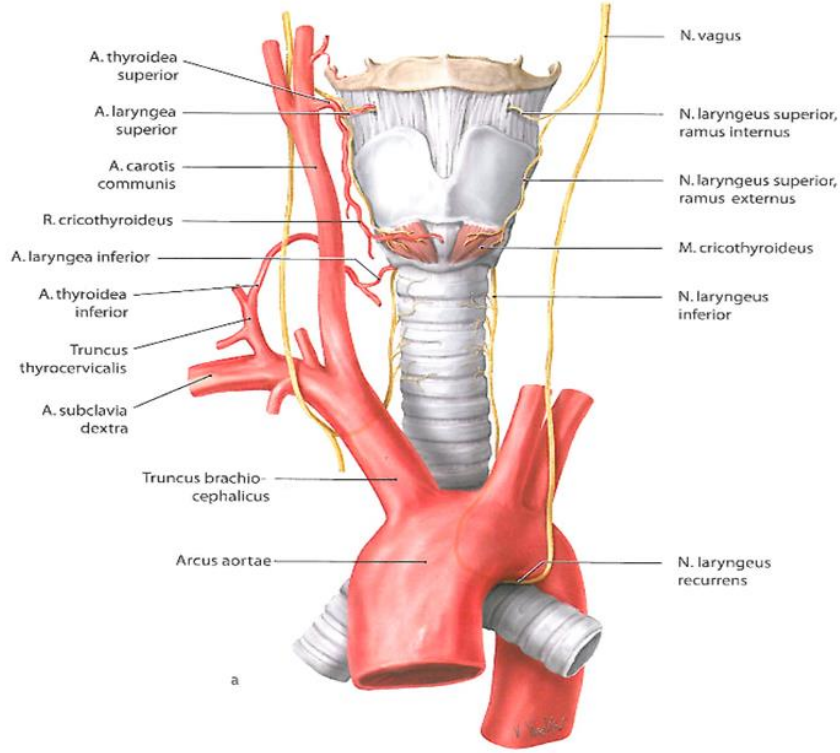
pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise lenfatikler STA'yı takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid kanserlerinde rejyonel metastaz internal juguler ven boyunca daha yüksek ve lateral lenf nodlarına da olabilmektedir. Bu durum tümörün pretrakeal ve paratrakeal nodları tutup normal lenf akımını tıkamaları ile açıklanabilir (20,30,31).



Şekil 7. Tiroid bez lenfatik drenaj (*Prometheus Anatomi Atlası*)

2.4.4. Tiroid Bezinin İnnervasyonu

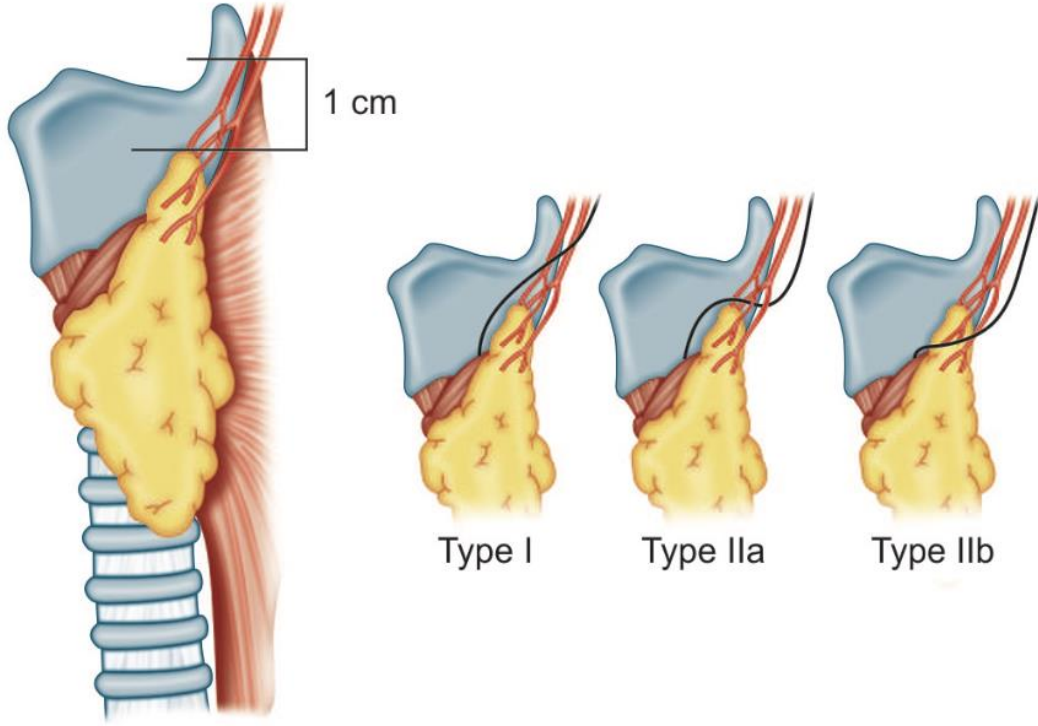
Tiroid bezinin ana innervasyonu otonom sinir sisteminden olmaktadır. Sempatik sinirleri superior, orta ve inferior servikal ganglionlardan orijin alır. Vagus sinirinin kardiak ve larengeal dalları ile tiroid bezine ulaşan bu sinirler postganglionik lifler içermektedir ve kan damarları üzerinde direkt vazomotor etkiye sahiptirler. Otonom innervasyonun glandüler sekresyon üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır ancak etkinin çoğu kan damarları üzerindeki düzenlemedir ve bu da bezin perfüzyonunu etkilemektedir (20,30,32).



Şekil 8. Tiroid bezinin innervasyonu (*Prometheus Anatomi Atlası*)

2.4.5. Superior Tiroid Arter ve Superior Larengeal Sinir

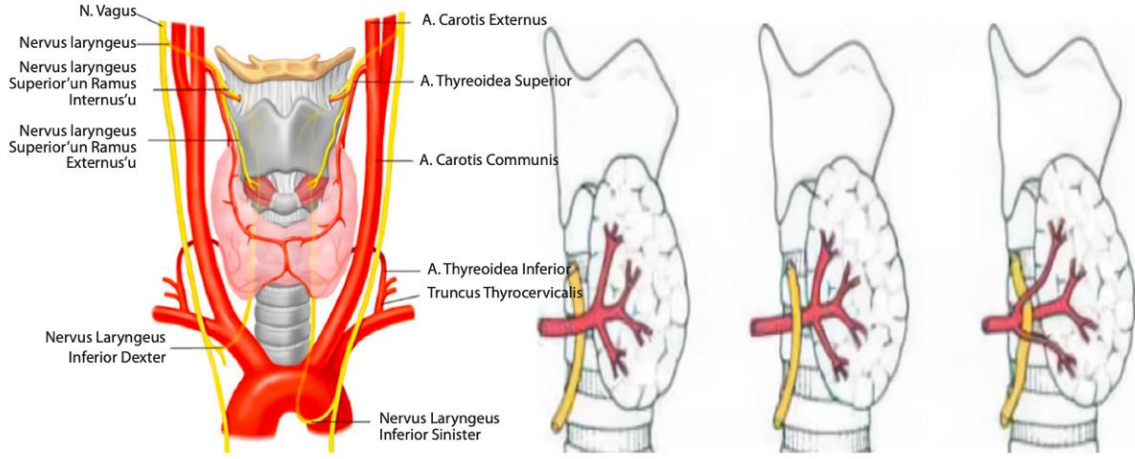
STA eksternal karotid arterin ilk dalıdır. Bazen karotis kommunisten direkt olarak da ayrılabilir. STA omohyoid ve sternohyoid kasların altında, larenkse doğru lateral yönde ilerler. STA lateral lobun anterior kenarında yüzeyleşir ve istmusa yönlenmeden önce bezin derinine doğru bir dal vererek istmusa karşı taraftan gelen arterle anastomoz yapar (20,30,32). Süperior larengeal sinir (SLS), kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır. Karotid arter medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik seviyesinde internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal tirohiyoid membranı delerek larinkse girer. Eksternal dal STA ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer. Tiroidektomi sırasında STA'nın yüksekte bağlanması ile SLS'in hasar görme riski vardır (30,32,33). STA ile SLS'nin eksternal dalı arasındaki anatomik varyasyonları belirlemede Cernea ve arkadaşları'nın oluşturduğu sınıflama kullanılır (Şekil 9). Tip I'de SLS, STA'yı tiroid üst polünü 1 cm üstünden çaprazlar. Tip II'de ise sinir, arteri tiroid polünün <1 cm üzerinden (Tip IIa) veya altından (Tip IIb) çaprazlar (34).



Şekil 9. Cernea klasifikasyonu (Cernea CR, Nishio S, Hojaj FC. Identification of the EBSLN in large goitres. Am J Otol 1995;16:307-311)

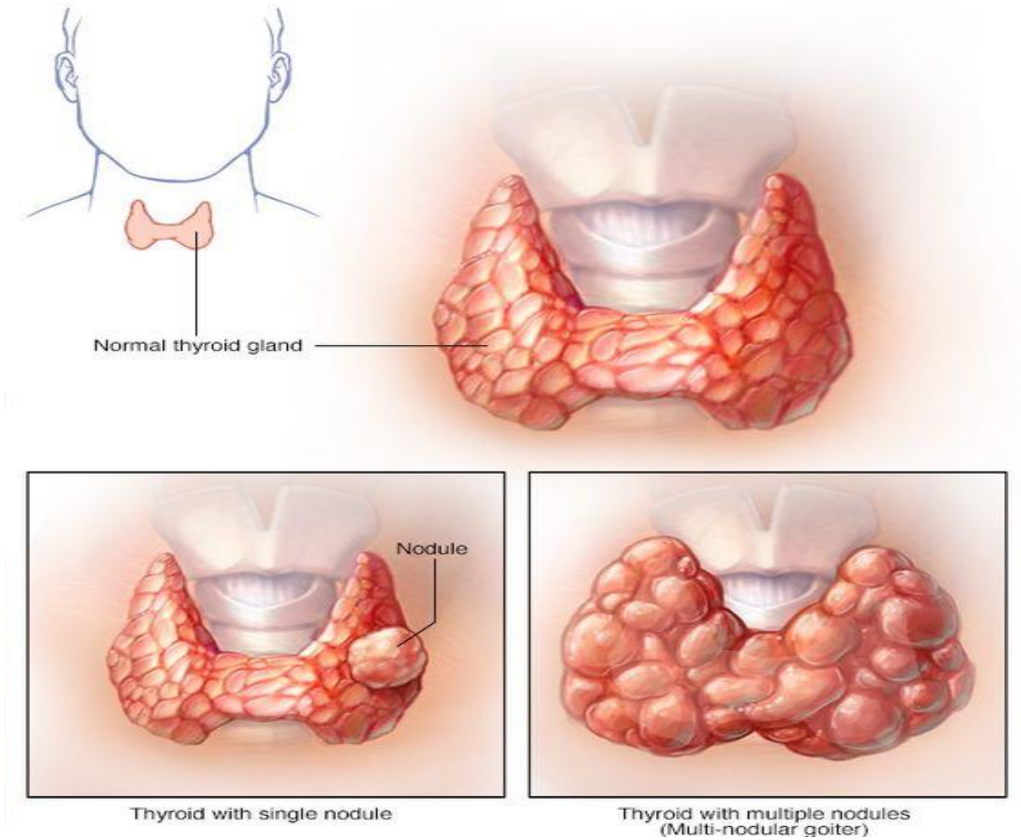
2.4.6. İ inferior Tiroid Arter ve İ inferior (Rekürren) Larengal Sinir

İTA subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan ayrılır. İTA vertikal olarak yukarıya doğru uzanırken karotis kılıfının posteriorunda, trakeaözefageal oluğa girmek üzere mediale kıvrılır. Dallarının büyük kısmı lateral lobun posterior kısmından beze girer (20,30). İTA'nın değişken bir dallanma paterni vardır ve RLS ile yakın bir ilişki içindedir. Sağ, RLS innominat arter seviyesinde vagustan ayrılır ve subklavyen arterin posteriorudan dönerek, yukarıya doğru ilerler ve krikotiroid ekleme yaklaşınca trakeozefageal aralığa girer. Sol RLN aort arkı önünde vagustan ayrılır ve aortun altından dönerek yukarıya doğru ilerler ve trakeozefageal aralığa girer. RLS genelde larinks içinde anterior ve posterior dallara ayrılrsa da, %35-80 olguda sinirin larinkse girmeden önce de dallanabileceği bildirilmiştir (35-37). RLS'de İTA gibi trekeoözofageal olukta ilerler ve tiroid kıkırdak inferior boynuzu ve krikoid kıkırdak arkusu arasından larinkse girer (38). RLS ve İTA arasındaki ilişki oldukça değişkendir (Şekil 10). RLS, İTA'nın arkasında sağda %53, solda %69; dalları arasında sağda %7, solda %67; önünde sağda %37, solda %24 oranında seyredir (21). RLS aynı zamanda berry ligamanı ve zuckerkanlı tüberkülü ile yakın seyredir (39).



Şekil 10. İTA ve RLS seyri (Thompson NW. Thyroid Gland. In: Greenfield LJ. Surgery, Scientific Principles and Practices. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997;1283-1308)

2.5. Tiroid Nodül Klinik Yaklaşım ve Yönetim



Şekil 11. Normal ve nodüler tiroid dokusu
Mayo foundation for medical Education and research. All Rights Reserved

2.5.1. Tanım ve Etiyoloji

ATA (American Thyroid Association, Amerikan Tiroid Birliği) kılavuzuna göre tiroid nodülleri, jelatinimsi kolloidden zengin, çevre tiroid dokudan farklı yapıda ve

radyolojik görüntüleme olarak normal tiroid parankiminden ayırtedilebilen lezyonlardır (40). Nodüller arasında normal tiroid dokusu mevcuttur ve nodüllerin tam bir kapsülü yoktur. Tiroid nodülleri tek (soliter) veya sıklıkla birden fazla (multinodüler) olabilir. Multinodüler guatrda soliter nodüllerin yaklaşık %23'ü baskın bir nodülü temsil eder (41). Tiroid nodülleri yapı olarak solid, kistik veya solid-kistik bir arada olabilir. Fonksiyonel veya non-fonksiyonel olabilirler. Boyutları; asemptomatik küçük insidentalomalardan, semptomatik büyük kitlelere kadar değişen büyüklükte olabilir. Tiroid nodülleri ile ilişkili iyi huylu durumlardan kötü huylu durumlara kadar, sessiz veya çok agresif klinik seyir gösterebilen geniş bir tiroid bezi patolojisi yelpazesi vardır (42).

Nodül oluşumunun en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyonize radyasyon maruziyeti de tiroidin hem benign hem de malign nodülleri için bilinen bir risk faktörüdür.

Tiroid nodül oluşumunda artışa neden olan diğer faktörler arasında sigara, obezite, metabolik sendrom, alkol tüketimi, artan insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyesi ve tiroid kanserine neden olan etiyolojik faktörler yer alır. Tiroid nodülü riskini azaltan faktörler ise; oral kontraseptif ve statin kullanımındır (43).

Tablo 1. Tiroid nodülü ile ilişkili tiroid bezi patolojileri

Benign Tiroid Patolojileri	Malign Tiroid patolojileri	Fonksiyonel Tiroid Patolojileri
-Foliküler adenom -Basit veya hemorajik kistler -Fokal tiroidit alanları -Onkositik adenom	-Papiller tiroid karsinom -Foliküler karsinom -Hurthle hücreli karsinom -Kötü differansiye karsinom -Medüller karsinom -Anaplastik karsinom -Primer tiroid lenfoması -Nadir primer maligniteler -Metastatik tümörler	-Hipertroidi ile seyreden -Hipotroidi ile seyreden

Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. TEMD, Tiroid Çalışma Grubu, 2020.

2.5.2. Epidemiyoloji

Tiroid nodülleri yetişkin popülasyonda en sık görülen tiroid bezi patolojisidir. Tiroid nodüllerinin görülme sıklığı, araştırılan popülasyona göre değişir (44). Tiroid nodülü görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Kadınlarda tiroid nodül prevalansı erkeklere göre daha fazladır. Palpabl tiroid nodülü prevalansı, iyot alımının yeterli olduğu yerlerde yaşayan kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 olarak saptanmıştır (45,46). Asemptomatik kişilerde yapılan taramalarda, palpable tiroid nodül oranı %21, ultrason ile tespit edilen nodül oranı %67 olarak bulunmuştur (40). Elli yaş üzeri bireylerde USG olarak saptanan tiroid nodül prevalansı %50 olarak saptanmıştır. Ülkemizde, 18-65 yaş

arasındaki sonografik prevalans %23.5 iken, 65 yaş üzerinde %37'leri bulmaktadır. Postmortem çalışmalarda tiroid nodül sıklığı yaklaşık olarak %30-60 oranındadır ve bunların %40'ının 2 cm üzerinde olduğu gösterilmiştir. İyonize radyasyon maruziyeti, tiroid nodül gelişimini her bir yıl için %2 oranında arttırır (41).

2.5.3. Tiroid Nodül Saptanan Hastanın Değerlendirilmesi

Tiroid nodülleri toplumda yaygın görülen, genellikle asemptomatik ve büyük oranda iyi huylu tiroid patolojileri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, tiroid nodülü saptanan hastaların yaklaşık olarak %7-15'inde tiroid kanseri görülmektedir (47,48). Tiroid kanseri saptanan hastaların %70-90'ında tiroid nodülü bulunmaktadır (49). Bu nedenle, saptanan her tiroid nodülü malignite riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tiroid nodülü değerlendirmesinde temel yaklaşım; nodülün klinik önemini belirlemek, uygun maliyetli bir süreçle olası bir tiroid kanserini güvenli bir şekilde belirlemek ve tedavi etmek, malignite açısından riskli olmayan tiroid nodülü için gereksiz invaziv müdahale ve aşırı tedaviden kaçınmaktır (47,48). Saptanan her tiroid nodülü; fonksiyonel olup olmaması, bası semptom ve bulgularının varlığı ve malignite riski açısından değerlendirilmelidir. Tiroid nodülü saptanan hastanın değerlendirmesinde hastanın öyküsünün alınması ve fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Değerlendirme sonucunda malignite açısından riskli hastalara TİAB yapılır. Tiroid sitopatolojisini raporlamak için kullanılan Bethesda Sistemi, hekimler ve hastalar arasındaki iletişimi sağlayan standart bir terminolojidir.

2.5.3.1. Anamnez ve fizik muayene

Tiroid nodülü saptanan hastaların anamnezinde; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, nodülün ilk saptanma zamanı ve büyüme hızı, konvansiyonel veya iyonize radyasyon öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü, geçirilmiş tiroid cerrahisi, ses kısıklığı, öksürük, yutma güçlüğü, dispne, stridor, boyunda şişlik sorgulanmalıdır.

Nodül saptanan hastanın yaşı ve cinsiyeti önemlidir. Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha fazla görülür (41). Ancak bir erkek hastadaki tiroid nodülünün malign olma olasılığı, kadın hastalara göre yaklaşık 1.6 kat daha fazladır ve genç hastalarda kanser gelişme riski yaşlı hastalara göre daha yüksektir. Kanser riski, yaşın, azalan her bir ondalık kısmıyla artmaktadır (47). Erkeklerde tiroid kanseri görülme riski %20-30, kadınlarda tiroid kanseri görülme riski %10-20, 18-50 yaş arası kişilerde

tiroid kanseri görülme riski %20-30, 51 yaş üstü kişilerde tiroid kanseri görülme riski %10-20 civarındadır. Nodül saptanan hastaya özel risk faktörlerin varlığında bu risk %30-80 arasında değişir (50-52).

Çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü veya kemik iliği nakli için tüm vücut ışınlama öyküsü, çocukluk ya da adölesan dönemde iyonizan radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanseri varlığı veya tiroid kanserine yatkınlığı içeren kalıtsal sendromlar (örn; Cowden Sendromu, PTEN hamartom tümör sendrom, Gardner Sendromu, Carney kompleksi, MEN, Werner sendromu) tiroid kanseri riskini arttıran diğer faktörler arasında yer alır (53-56).

Tiroid muayenesi genellikle hastanın arka tarafından ve baş hafif ekstansiyona getirilerek yapılır. Krikoid kıkırdak palpe edilerek isthmus bulunur. Tiroid bezi ve boyun bölgesi, servikal lenf nodları değerlendirilir. Nodül ya da nodüllerin kıvamı, yeri, fikse ya da mobil olması, boyutu belirlenir. Nodülün boyutu ve büyüme hızı önemlidir. Sert, sabit veya hızla büyüyen nodüller hızlı değerlendirme gerektirir (57).

Vokal kord paralizi, servikal lateral lenfadenopati varlığı, olası malignite düşündüren fizik muayene bulgularıdır (57).

Hipotroidi ve hipertroidi semptom ve bulguları sorgunlanmalıdır.

2.5.3.2. Tiroid fonksiyon testleri

ATA 2015 kılavuzuna göre;

Tiroid nodülü saptanan hastanın metabolik durumunu belirlemek için yapılacak ilk test, serum TSH düzeyi ölçümüdür. Serum TSH düzeyinin normalin altında olması durumunda, nodülün hiperfonksiyonel (sıcak), izofonksiyonel (ılık) veya nonfonksiyonel (soğuk) özelliğini saptamak için radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Hiperfonksiyonel veya izofonksiyonel nodüllerin malignite riski düşük olduğundan sitolojik değerlendirmeye gerek yoktur. Soğuk nodül varlığında malignite açısından ek değerlendirme gereklidir. TSH düzeyi normal veya yüksek (referans aralığının üst sınırında bile olsa) olan hastalar tiroid nodülünün malignite riskini işaret edebilir ve ek değerlendirme gereklidir (56). Serum TG düzeyi; tiroid kanseri için duyarlı ve özgül değildir, birçok tiroid hastalığında yüksek olabilir. Tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde rutin serum TG düzeyi ölçümü önerilmez (56). Tiroid nodülü olan hastalarda medüller kanserin güvenilir belirleyicisi olan kalsitonin düzeyinin rutin ölçülmesi tartışmalı olmakla beraber özellikle üst kutup yerleşimli malignite şüpheli nodüllerde değerli olabilir (58).

Kalsitonin ölçümü şüpheli biyopsilerde, tekrarlayan yetersiz biyopsilerde ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanı bilinmiyorsa yararlıdır. Medüller tiroid kanser veya MEN 2 şüphesi varsa kalsitonin ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Kalsitonin düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması medüller tiroid kanser açısından tanısız öneme sahiptir.

2.5.3.3. Tiroid nodül radyolojik görüntüleme

ATA kılavuzu tarafından yayınlanan tiroid patolojilerinin tanı ve tedavisine yönelik kılavuzlarda önerildiği gibi, tiroid bezi ve patolojilerini ve servikal lenf nodlarını değerlendirme de öncelikli olarak tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir (40). USG, yüksek frekansta ses dalgalarının farklı yoğunluktaki doku yüzeylerinden yansiyarak geri dönmesi ile görüntü elde edilmesi esasına dayanır. Kan akışı gibi dinamik bilgiler, doppler etkisi adı verilen fizik ilkesi kullanılarak standart USG sinyaline eklenebilir. Yüksek çözünürlüklü lineer probalar, yüzeysel yerleşimli tiroid bezinin değerlendirilmesinde oldukça iyi görüntü tanımı sağlar.

Tiroid sintigrafisi tiroid bezi hücrelerinin radyoaktif iyot tutma yeteneğinin değerlendirilmesi prensibine dayanır ve tiroid bezinin ve lezyonlarının fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde ve kabaca lokalize edilmesinde kullanılır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) komplike olmayan tiroid nodülü ve tiroid bezi patolojilerinin değerlendirilmesinde öncelikli olarak tercih edilmez, nodüllerin benign/malign özellikleri ile ilgili ayrıntılı bilgi vermez ancak büyük boyutlu kitle varlığında intratorasik, retrosternal, retrotrakeal uzanım, çevre doku ve organlara bası ve invazyon durumunu, çevre vasküler yapılarla ilişkisini değerlendirmede kullanılır (59).

Tiroid USG, radyoaktif iyot, iyonizan radyasyon veya iyot içeren kontrast madde kullanmadan tiroid bezinin iç yapısını, bölgesel anatomi ve patolojisini diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha detaylı gösterir (60,61).

USG non-invaziv, güvenli, kolay ulaşılabilen, işlem için özel hazırlık gerektirmeyen, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha az maliyetli ve yaygın olarak kullanılabilir olması açısından avantaj yaratmaktadır. En önemli dezavantajı, sonuçların USG yapan kişinin tecrübe ve deneyimine bağımlı olmasıdır. USG ile değerlendirme, hasta sırt üstü yatırılarak boyun hiper ekstansiyondayken yapılır, sırtüstü yatamayan hastalarda oturur pozisyonda yapılabilir.

USG, tiroid parankimini değerlendirmek, tiroid nodüllerinin özelliklerini karakterize etmek ve anormal servikal lenfadenopatileri değerlendirmek için kullanılır.

Tiroid USG, palpasyonda ele gelen lezyonun gerçek bir nodül olup olmadığını, soliter ya da multinodüler bez yapısını, nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu, kompozisyonu, şekli, görüntü özellikleri (ekojenite, kalsifikasyonlar, kenar düzeni, halo varlığı, kan akımı, ekstraparatiroidal yayılım varlığı), lenfadenopati varlığının değerlendirilmesini sağlar.

Tablo 2. İdeal bir tiroid USG raporunda değerlendirilen nodül özellikleri

Nodül kompozisyon	Solid, mikst (solid+kistik), pür kistik
Nodülün komşu olduğu tiroid parankimine göre ekojenitesi	Hiperekoik, izoekoik, hipoekoik, belirgin hipoekoik
Nodül konturları	Düzenli, silik, düzensiz, mikrolobüle
Nodülde kalsifikasyon varlığı, paterni, kalsifikasyonun yerleşimi	Yumurta kabuğu, kaba kalsifikasyon, mikrokalsifikasyon, periferik kalsifikasyon
Periferik hipoekoik halo varlığı	Kalın, ince, sürekli, kesikli
Nodül vaskülaritesi, doppler bulgularına göre	Tip1-2-3 kanlanma paterni
Nodül boyutları	Üç boyutlu olarak mm cinsinden anterior-posterior/transvers çap (yükseklik/genişlik oranı)
Nodül lokalizasyonu	Süperior-orta-alt tiroid lob, intratiroidal yerleşim

Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. TEMD, Tiroid Çalışma Grubu, 2020.

Tiroid nodülü veya şüphesi varlığında veya başka nedenlerle yapılan radyolojik görüntüleme (BT, MRG veya FDG-PET’de) insidental nodül saptanan tüm hastalara mutlaka tiroid USG yapılmalıdır. Günümüzde yüksek çözünürlüklü USG ile non-palpabl 3-4 mm solid, 2 mm kistik nodüller tespit edilebilmektedir. Asemptomatik bireylerin USG ile rutin taranmasının erken tanı ve tedavi için avantajı gösterilememiştir ve yararı yoktur. Tiroid USG, klinik gereklilik temelinde yapıldığında yararlıdır (62).

Tiroid nodülünün sonografik görünümü, nodülün benign ya da malign olma durumunu kesin olarak ayırt etmez. Nodüllerin %50’ye kadarını benign olma olasılığı yüksek olarak belirleyebilir; ancak sonografik bulguları yorumlayan gözlemciler arası değişkenlik gözardı edilmemelidir (62).

Tanımlanan sonografik özellikler doğrultusunda malignite açısından riskli nodüllerin sitopatolojik değerlendirmesi için yol göstericidir (40).

i. Tiroid Nodül Boyutu

Tiroid nodül büyüklüğü ile malignite arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Nodülün üç planda (ön-arka çap, genişlik, uzunluk) çapları ölçülerek hacminin hesaplanması gerekir. Ön-arka çapın transvers çapa oranının ≥ 1 olması, yüksekliğin genişliğinden fazla olması artmış malignite riskini göstermektedir (63,64).

Nodülün en büyük boyutunda yılda 2-4 mm'den daha hızlı bir büyüme olması da malignite açısından şüphe uyandırmalıdır (65). Nodül boyutunun artışının şüpheli bulgu olması nedeniyle kaydedilmeli ve mümkünse nodül takibi aynı radyolog tarafından yapılmalıdır.

ii. Tiroid Nodül Yapısı

Tiroid nodül yapısı solid, mikst ve saf kistik olarak değişebilir. Saf kistik nodüller nadir görülürler ve kanser riski taşımazlar. Nodüllerin büyük çoğunluğu mikst yapıda nodüllerdir ve değişen oranlarda solid ve kistik alanlar içerirler. Solid nodülün içindeki kistik kısım dejenerasyon ya da kanama sonrası oluşabilir. Bazı nodüllerde mikst ekojenite, <5 mm'den küçük kistik alanların ince septalarla ayrıldığı ve solid kısmın içine yayıldığı görülür. Bu tip nodüllere süngerimsi nodüller denir.

iii. Tiroid Nodül Ekojenitesi

Nodülün eko sinyali, tiroid dokusuna benzer eko sinyalinde ise izoekoik nodül, çevre tiroid dokusundan daha kuvvetli ise hiperekoik nodül, çevre tiroid dokudan daha zayıf ise hipoekoik nodül, boyun önü kaslara göre daha zayıf eko sinyali söz konusu ise belirgin hipoekoik nodül olarak tanımlanır. Eko sinyal yansımaları olmayan nodüller anekoik olarak adlandırılır. Kistik nodüller anekoik olarak görülürler. Tiroid kanserleri çoğunlukla belirgin hipoekoik nodül olarak görülmekle birlikte, benign tiroid nodüllerinin de %50 gibi büyük kısmı hipoekoiktir (64).

iv. Tiroid Nodül Çevresinde Halo

Nodülü çevreleyen ve etraftaki damarların basıya uğraması sonucu ortaya çıktığı düşünülen, USG de sinyal yansıtmayan hipoekoik veya sonolusent ince çizgilenme halo olarak adlandırılır. Bölgede iki farklı histoloji türü olduğunu anlamına gelir: nodül ve çevresindeki tiroid dokusu (66). İnce düzenli halo daha çok benign nodüllerde, kalın düzensiz halo daha çok malign nodüllerde görülür (67).

v. Tiroid Nodül İçerisinde Kalsifikasyonlar

Kalsifikasyonlar, hiperekoik noktalar olup; mikro, makro ya da yumurta kabuğu şeklinde olabilir. En sık görülen kalsifikasyon tipi, kaba kalsifikasyon ismi verilen amorf makrokalsifikasyondur. Nodül kenarı boyunca büyük kaba kalsifikasyonlar tüm nodül tiplerinde yaygındır. Önceki kanama ve dejeneratif değişiklikleri yansıtır. Bazı nodüller

kronik dejeneratif değişime uğrayarak, periferik veya kaba iç kalsifikasyon içerebilir. Nodül içinde büyük, kaba veya yumurta kabuğu kalsifikasyonları olduğunda da tanısıl TİAB uygulanabilir (64). Mikrokalsifikasyonlar nodül içerisinde 1 mm'den küçük, noktasal, akustik gölgesi olmayan, multipl parlak eko siyali veren hiperekoik odaklardır. Mikrokalsifikasyonlar tiroid nodülünün malignite öngörüsü için en kuvvetli USG bulgusudur (68). Mikrokalsifikasyonlar malign nodüllerde benign nodüllere göre nispeten daha yaygındır ve patolojik olarak kalsifiye psammom cisimciklerini temsil ettiği düşünülmektedir. Mikrokalsifikasyonların tiroid kanseri için %95.2 özgüllük, ancak %59.3'lük düşük bir duyarlılık ve %83.8'lik bir tanısıl doğruluk gösterdiği bildirilmiştir (69). Bir nodül hem makrokalsifikasyon hem de mikrokalsifikasyon içeriyor ise mikrokalsifikasyon varmış gibi yaklaşılmalıdır.

vi. Tiroid Nodül Kenar Düzeni

USG'de nodül, tiroid dokusundan net olarak ayrılabiliriyorsa düzgün sınırlı olarak ifade edilir. Benign nodüller genellikle iyi sınırlı ve düzgün kenarlı yapılardır. Malign nodüller genellikle sınırları düzensiz olan veya kenarı tiroid dokusundan net olarak ayırt edilemeyen yapılar olarak görülür. Nodülün çevre dokulara sonografik olarak invazyon göstermesi malignite lehine önemli bir bulgudur.

vii. Doppler Ultrasonografi ile Vaskülarite Değerlendirmesi

Tiroid nodülünün kanlanma paterni değerlendirilir. Tip1; nodülde belirgin vaskülarizasyon yok, Tip2; nodülün periferinde belirgin vaskülarizasyon, iç kısımda minimal vaskülarizasyon var, Tip3; nodülün periferinde ve iç kısmında vaskülarizasyonun belirgin olması. İntranodüler (Tip 3) kanlanmanın malign nodüllerin yarısında olduğu gözlene de spesifik olmayan bir bulgudur. Periferik kanlanma, genellikle benign nodüllerde izlense de malign nodüllerin de %22'sinde görülebilir (70,71). Nodülün USG ile değerlendirilmesinin temel nedeni; malignite riskini öngörebilecek özelliklerin araştırılmasıdır. Nodülün normal tiroid parankimine göre hipoekojen olması, düzensiz ve belirsiz infiltratif sınırlarının olması, mikrokalsifikasyon varlığı, halo yokluğu, nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması, intranodüler artmış kanlanma örneği nodülün malign olma riskini arttıran bulgulardır.

Tablo 3. Tiroid nodüllerinin USG bulgularına göre benignite ve malignite kriterleri

Malignite Kriterleri	Benignite Kriterleri
Hipoekoik veya belirgin hipoeoik olması	Hiperekoik nodül, saf kistik nodül Süngerimsi nodül
Mikrokalsifikasyon Kesikli lineer kenar kalsifikasyonları	Kaba, makrokalsifikasyon, yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Düzenli ve belirgin sınırları olması
Yükseklik > genişlik (genişliğinden yüksek)	Multipl iç içe geçmiş nodüller
Artmış nodül içi kanlanma (tip III)	Kanlanma olmaması ya da periferik kanlanma (tip II)
Halo olmaması ya da halonun yer yer kesilmesi	Düzenli, belirgin, kesintisiz halo varlığı
Patolojik servikal lenf nodlarının olması	Normal reaktif lenf nodları
Boyun önu kasların invazyonu	Nodül boyutlarında belirgin küçülme

Erdoğan MF. *Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 4th ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.*

Tablo 4. Lenf nodlarının USG bulgularına göre malignite öngörüsü (ATA, 2015)

Bulgu	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mikrokalsifikasyon	5-69	93-100
Kistik görünüm	10-34	91-100
Periferik damarlanma	40-86	57-93
Hiperekojenite	30-87	43-95
Yuvarlak şekil	37	70

USG ile değerlendirilen tiroid nodülü tanımlarını standardize etmek, radyologlar ve klinisyenler arasında tiroid nodülünün malignite riskiyle ilgili iletişimi kolaylaştırmak, tiroid nodülünün malignite risk değerlendirmesinin yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerleri ile kantitatif aralıklarını sağlamak ve gereksiz TİAB sayısını azaltmak için ATA kılavuzlarının yanısıra tiroid nodülü USG bulguları ile oluşturulan çeşitli risk sınıflandırma sistemleri mevcuttur.

Risk Sınıflandırma Sistemlerinin temel amacı USG tabanlı bir malignite risk sınıflandırma skoru sağlamak ve TİAB yapılmasına karar vermede rehberlik etmektir.

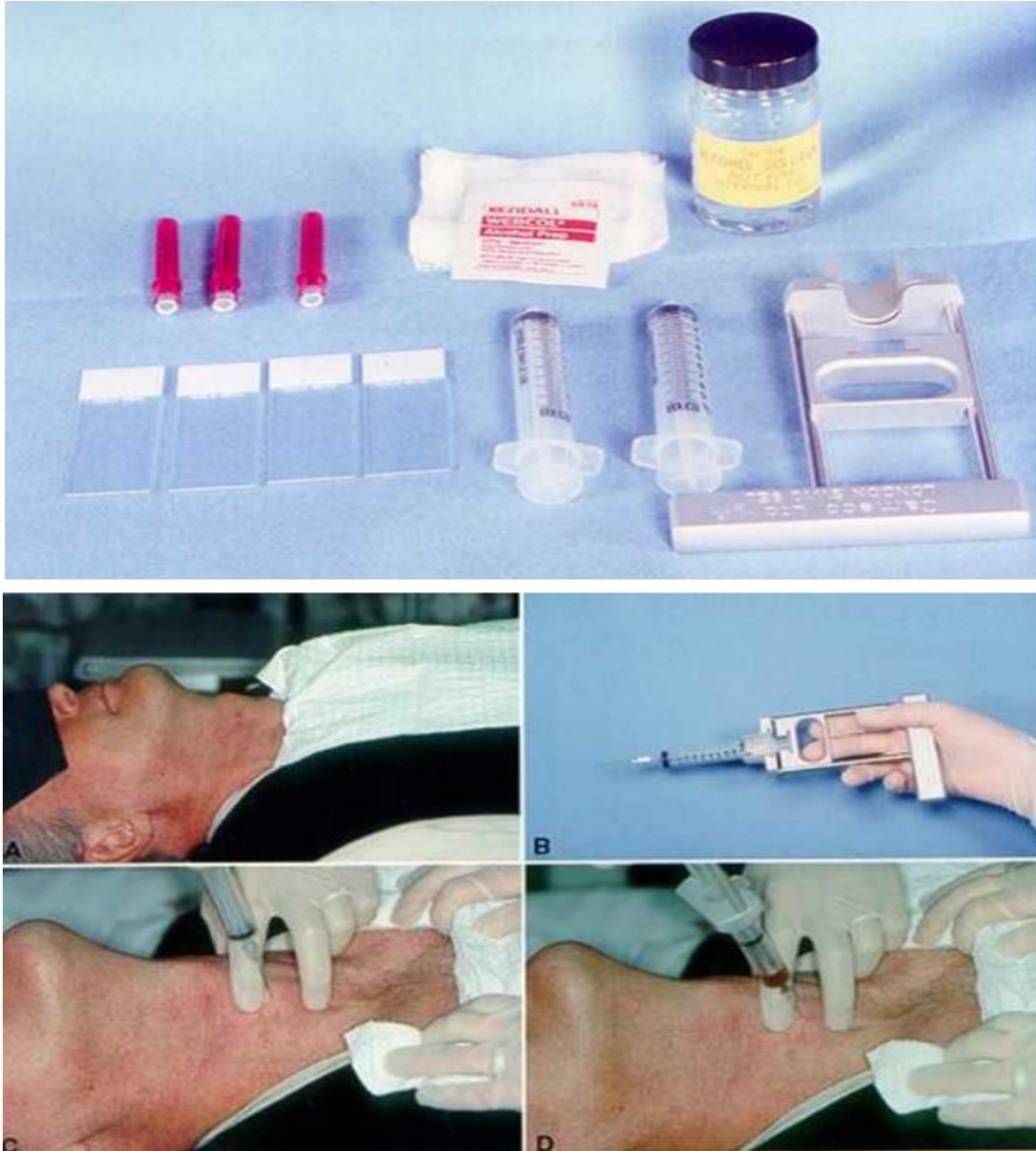
Tablo 5. EU TRADS (*European Thyroid Association Guidelines-2017*)

EU-TRADS Kategorisi	Sonografik Patern	USG Özellikleri	Malignite Riski (%)
EU-TRADS 1	Normal	Nodül yok	Risk yok
EU-TRADS 2	Benign	- Saf kistik nodül - Tamamen süngerimsi nodül	≈ 0
EU-TRADS 3	Düşük risk	- Oval, düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik - Yüksek risk özelliği yok	2-4
EU-TRADS 4	Orta Risk	- Oval, düzgün sınırlı, hipoeoik - Yüksek risk özelliği yok	6-17
EU-TRADS 5	Yüksek Risk	En az aşağıdakilerden birisi - Oval olmayan şekil - Düzensiz sınırlar - Mikrokalsifikasyonlar - Belirgin hiperekojenite (ve solid)	26-87

EU-TRADS: *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*

2.5.3.4. Tiroid İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tiroid nodüllerinde, benign/malign ayırımında sitopatolojik değerlendirme için kullanılan altın standart yöntem TİAB'dir. Non-invaziv olması, hastane yatışı gerektirmemesi, maliyet etkin olması, teknik olarak kolay uygulanabilir ve hasta açısından tolere edilebilir olması, tekrar edilebilir olması ve komplikasyon oranının düşük olması TİAB'ın önemli avantajlarıdır. İşlem sırasında; hasta supin pozisyonda iken omuz altına yastık konularak baş hafif ekstansiyona getirilir. Cilt antiseptik solüsyon ile temizlenir. Yüzeysel anestezi uygulanır. İşlem için 10 ml'lik steril enjektör ve aspirasyon için 23-27 Gauge iğne kullanılır. İğne ile girilirken hastanın yutkunmaması ve konuşmaması önemlidir.



Şekil 12. TİAB'nde kullanılan malzemeler (Sina Jasim, MD, MPH, Diana S. Dean, MD, FACE, and Hossein Gharib, MD, MACP, MACE. Last Update: March 23, 2023. Fine-Needle Aspiration of the Thyroid Gland)

ATA kılavuzlarında tanı amaçlı USG’de saptanan solid yapıdaki nodülden doğrudan palpasyonla veya USG kılavuzluğu kullanılarak TİAB yapılabileceği belirtilmektedir. AACE/ACE/AME kılavuzları ise tüm TİAB’lerin USG eşliğinde yapılmasını önermektedir. USG kılavuzluğunda yapılan TİAB, palpasyon ile yapılan TİAB ile karşılaştırıldığında hem tanı doğruluğu daha yüksek, hem de yanlış negatif sitoloji oranları daha düşük saptanmıştır (72,73).

Yeterli materyal için USG olarak malignite açısından riskli her nodülden en az iki örnek alınmalıdır. Alınan örnek sitolojik incelemeye gönderilirken sitopatologa hastanın varsa daha önceki biyopsi sonucu, tiroid hormonu kullanım öyküsü, TSH düzeyi, USG ve sintigrafi bulguları ile ilgili bilgi verilmelidir.

TİAB benign sitoloji için >% 95 negatif prediktif değer, malign sitoloji için ise >% 99 pozitif prediktif değer ile benign ve malign nodül ayırımında en iyi sitopatolojik tanı yöntemidir (4,56). Yanlış negatif sonuç oranı %1.5-11.5, ortalama %5’tir. Yanlış pozitiflik oranı ise %0-8, ortalama %3’tür (74-77).

i. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Endikasyonları

Semptomatik veya insidental olarak saptanan klinik ve / veya USG olarak malignite açısından riskli nodüllere sitopatolojik inceleme için TİAB yapılır. TİAB’nin uygun hastalara doğru endikasyonda yapılabilmesi için hastaların malignite açısından bireysel klinik risk faktörleri ve USG bulgularına göre standardize edilen TIRADS skoru birlikte değerlendirilir.

TİAB’nin 1 cm üzerindeki nodüllere yapılması genel kabul gören bir durum olmasına rağmen USG’de malignite açısından şüpheli özellikleri olan nodüller (hipoekojenite, nodül içi vaskülarite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyon varlığı, halo yokluğu ve nodülün anterior posterior boyutunun transvers boyutundan daha fazla olması, metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu), tiroid kanseri açısından yüksek riskli bireysel öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü, iyonizan radyasyon maruziyeti, tiroid kanseri ile ilişkili kalıtsal sendrom öyküsü olan hastalarda bulunan nodüller, FDG-PET incelemede tutulum saptanan nodül varlığında nodül boyutu 1 cm’nin altında da olsa TİAB yapılmalıdır (56).

Tablo 6. USG bulguları, tahmini malignite riski ve İİAB endikasyonları (ATA 2015)

USG Desen	USG Özellikleri	Tahmini malignite riski (%)	TİAB için sınır değer (en büyük boyut)
Yüksek şüphe	Solid hipoekoik nodül veya parsiyel kistik bir nodülün solid komponenti ile birlikte düzensiz sınırlar, Mikrokalsifikasyonlar, Boy enden daha uzun şekil, Kenar kalsifikasyonları ile birlikte küçük ekstrasif yumuşak doku bileşeni, Ekstratroidal uzanım bulgusu	70-90	>1 cm TİAB öner
Orta derece şüphe	Mikrokalsifikasyonsuz Düzenli sınırları olan Hipoekoik solid nodül, Boy enden daha uzun şekil, Ekstratroidal uzanım bulgusu	10-20	>1 cm TİAB öner
Düşük şüphe	Mikrokalsifikasyon, Düzensiz sınır, boy enden daha uzun şekil ve ekstratroidal uzanım bulgusu olmaksızın izoekoik ve hipoekoik solid nodül veya ekzantrik solid alanlara sahip parsiyel kistik nodül	5-10	>1,5 cm TİAB öner
Çok düşük şüphe	Düşük, orta veya yüksek şüphe örneklerinde tarif edilen usg özelliklerine sahip olmayan süngerimsi veya parsiyel kistik nodüller	< 3	>2cm TİAB düşün, İİAB yapmaksızın takip de mümkün
Benign	Pür kistik nodül (solid komponent olmadan)	< 1	TİAB önerilmez

ii. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

TİAB sonuçlarının tanımlanmasında uygulayıcıların ortak bir dil kullanması, takip ve tedavi önerilerinin standardize edilmesini sağlamak amacı ile birçok sınıflandırma şeması önerilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflama Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün düzenlediği Bethesda Sistemidir. İlk olarak 2008 yılında, TİAB sonuçlarının standart bir terminoloji ile tanımlanması için yayınlanan atlas ve kılavuz 2016 yılında revize edildi. Yedi farklı dile çevrilerek tiroid sitopatolojisinde en yaygın kullanılan tanı ve raporlama aracı haline gelen Bethesda Sistemi; tanısal kategorilerin daha da geliştirilmesi, önerilen yönetim stratejilerindeki gelişmeler (örn: tanının netleştirilmesi ya da ayırıcı tanı için TİAB tekrarlanması veya cerrahiye alternatif olarak moleküler testlerin kullanılması) ve her kategoriye ait örtülü malignite riskleri (Risk of Malignancy, ROM) ortaya çıkmaya devam ettikçe 2023 yılında tekrar revize edilerek güncellendi (56,78).

2023 yılında güncellenen bethesda sistemi ilk iki kılavuzda olduğu gibi yine her TİAB sonucunun 6 teşhis kategorisinden biriyle tanımlanmasını öneriyor. Önceki baskılarda bazı karışıklıklara yol açan alternatif adlara sahip 3 teşhis kategorisinin her biri için tek bir tanımlama öneriyor. Güncellenmiş bethesda sistemi kılavuzlarında daha önce kullanılan “yetersiz”, “önemi belirlenemeyen foliküler lezyon”, “foliküler neoplazm açısından şüpheli” terimlerinin kaldırılmasıyla bu sorun çözüldü. Prospektif olarak analiz

edilen geniş serilerden elde edilen sonuçlara dayanarak her kategori için tahmin edilen ROM'lar güncellendi (5).

Tablo 7. Bethesda sınıflaması 2023

Bethesda I	Tanısal olmayan Yalnızca kist sıvısı Neredeyse hücreli olmayan örnek Diğer (kan hücrelerinden zengin, pıhtılaşma artefaktı, kuruma artefaktı, vb.)
Bethesda II	Benign Foliküler Nodüler hastalıkla uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül, vb.) Uygun klinik bağlamda kronik lenfositik (hashimoto) tiroiditi ile uyumlu Granülamatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu Diğer
Bethesda III	Önemi belirsiz atipi (AUS) Nükleer Atipi Diğer (Mimari atipi, onkositik atipi, lenfositik atipi)
Bethesda IV	Foliküler neoplazi Onkositik (hürthle hücresi) neoplazi tipi Diğer
Bethesda V	Malignite şüphesi Papiller tiroid kanser açısından şüpheli Medüller tiroid kanser açısından şüpheli Metastatik karsinom açısından şüpheli Lenfoma açısından şüpheli Diğer
Bethesda VI	Malignite Papiller tiroid karsinom Yüksek dereceli foliküler karsinom Medüller tiroid karsinomu Skvamöz hücre karsinomu Karışık özelliklere sahip karsinom (özellikler belirtilerek) Non-Hodgkin lenfoma Diğer

Tablo 8. Tiroid sitopatolojisini raporlamaya yönelik 2023 Bethesda sistemi: ROM ve önerilen yönetim şekli

Teşhis kategorisi	ROM Ortalama % (aralık)	Olağan yönetim
Tanısal olmayan	13 (5-20)	Ultrason eşliğinde TİAB tekrarı
Benign sitoloji	4 (2-7)	Klinik ve ultrason ile takip
Belirsiz öneme sahip atipi	22 (13-30)	TİAB tekrarı, molekül testler, tanısal lobektomi veya sürveyansı tekrarlayın
Foliküler Neoplazm	30 (23-34)	Moleküler testler, tanısal lobektomi
Malignite açısından şüpheli	74 (67-83)	Moleküler testler, lobektomi veya totale yakın tiroidektomi
Malign sitoloji	97 (97-100)	Lobektomi veya totale yakın tiroidektomi

iii. Bethesda I: Tanısal Olmayan

Bethesda 2023'te, birinci kategori için "yetersiz" teriminin kullanılması seçeneği kaldırılmış, sadece "tanısal olmayan" teriminin kullanılması önerilmiştir.

TİAB numune yeterlilik kriteri; önceki basımlara benzer şekilde, her biri ≥ 10 folikül epitel hücresi içeren en az 6 grup foliküler üniteyi içeren, kurutulması, fikse

edilmesi ve boyanması uygun ve doğru teknik ile yapılarak hazırlanmış preparat olarak kabul edilir. Bazı istisnai durumlar dışında (örneğin, bol miktarda kolloid veya bol miktarda lenfositik infiltrasyon içeren aspiratlar) yeterlilik kriterlerinin uygulanması, düşük bir yanlış negatiflik oranı ve TİAB'nin daha doğru yorumlanmasını sağlar.

Her TİAB'nin, hücresele (çoğunlukla foliküler) ve kolloid bileşenlerin miktarı ve kalitesi ile tanımlanan numune yeterliliği açısından değerlendirilmesi gerekir. Rapora kanamaya bağlı artefakt ya da hava artefaktı gibi sınırlayıcı faktörler eklenmelidir. TİAB yeterlilik kriterlerine uygun değil ise tanısal olmayan şekilde ifade edilmemelidir. Yetersiz, tatmin edici olmayan bir numune, tanımı gereği hiçbir teşhis bilgisi içermez.

Sonografik olarak şüpheli olmayan, solid komponent içermeyen, kistik nodülden alınan örnekler nodülün özellikleri belirtilerek; yalnızca makrofajlı veya makrofajsız kist sıvısından oluşan aspiratlar tanısal olmayan olarak yorumlanmaya devam etmektedir.

Tanısal olmayan bir TİAB için ROM'un hesaplanması zordur çünkü bu tür nodüllerin çoğu cerrahi olarak rezeke edilmez. Başlangıçta tanısal olmayan olarak bildirilen ve cerrahi olarak eksize edilen nodüller arasında ROM %5 ila %20'dir (ortalama %13). Bu yanlış seçim tüm tanısal olmayan nodül kohortu ile karşılaştırıldığında malignite insidansını açıkça fazla temsil etmektedir.

Sitolojik olarak tanısal olmayan nodüller için ultrason rehberliğinde tekrar aspirasyon önerilir. Vakaların %60-80'inde, özellikle daha küçük kistik bileşene sahip nodüllerde tanısal sonuçlar alınmaktadır (79). Başlangıçta tanısal olmayan TİAB'den sonra tekrar biyopsi yapılma zamanına ilişkin veriler biraz çelişkilidir. Bazı çalışmalar, tekrar TİAB'nin üç aydan daha kısa sürede yapılması durumunda tanısal verimin daha düşük olduğunu vurgulamaktadır (80). Ancak, TİAB'ın tekrarı için 3 ay bekleme şeklindeki önceki yaklaşım daha az önemli görünmektedir (82,83). Ek olarak, ATA kuralları artık TİAB'yi tekrarlamak için birkaç ay beklemeye gerek olmadığını belirtiyor (4).

İkinci TİAB yapılmışsa ve biyopsi sonucu yine tanısal değilse, USG'de malignite açısından şüpheli görünüm mevcutsa tanısal cerrahi girişim yapılır. Bu olgularda nodül/nodüller tek bir tarafta ise HT, aksi halde TT seçilebilir. Ameliyatta hızlı donmuş kesit inceleme konusunda görüş birliği yoktur (83).

iv. Bethesda II: Benign Sitoloji

TİAB sonuçlarında % 60- 70 oranında benign sitoloji saptanır. TİAB'sinin başarısı ve klinik değeri, iyi huylu tiroid nodüllerini güvenilir bir şekilde tanımlama ve dolayısıyla nodüler tiroid hastalığı olan hastaların çoğunda gereksiz cerrahi rezeksiyondan kaçınma

becerisine dayanmaktadır. İyi huylu sitoloji kategorisinde yer alan bu nodüller cerrahi rezeksiyona tabi tutulduğunda çok düşük bir ROM ile ilişkilidir (%2-7; ortalama, %4). İyi huylu sitolojiye sahip nispeten az sayıda nodüle cerrahi rezeksiyon yapıldığı için uzun vadeli takip çalışmalarına dayanan en iyi genel ROM tahmini yaklaşık %1-2'dir (74). Tiroid tümörlerinin 2022 WHO sınıflandırması ışığında, daha önce kolloid nodül, hiperplastik nodül, adenomatöz nodül veya iyi huylu foliküler nodül olarak tanımlanan değişiklik spektrumunu belirtmek için “foliküler nodüler hastalık” teriminin kullanımı tercih edilmektedir (84).

Yanlış negatiflik oranı %3 olduğu için benign nodüllere takip önerilir (85). Takip 6-18 aylık aralıklarla fizik muayene ve USG ile yapılmalıdır. Nodül boyutunda anlamlı büyüme olursa veya USG'de şüpheli değişiklik gelişirse TİAB tekrarlanmalıdır. Dört cm'den büyük benign nodüllerde yanlış negatiflik oranı %5'tir. Bu nedenle yakın takip veya cerrahi gerektirirler (73,86). Benign kistik nodüllerde kist aspirasyonu sonrası nüks gelişmesi halinde cerrahi veya kist içine perkütan etanol enjeksiyonu gibi tedavi seçenekleri uygulanabilir (87).

v. Bethesda III: Önemi Belirsiz Atipi (AUS)

Bethesda Sistemi 2023'te, üçüncü kategori için “önemi belirlenemeyen foliküler lezyon” teriminin kullanılması seçeneği kaldırılmış, sadece “önemi belirsiz atipi (AUS)” teriminin kullanılması önerilmiştir. AUS, kesin olarak iyi huylu veya kötü huylu olmayan bir tanıyı aktaran üç “belirsiz” sitopatolojik yorumdan biridir.

AUS kategorisi, diğer iki belirsiz “foliküler neoplazm” ve “malignite açısından şüpheli” kategorilerinden herhangi biri için yetersiz olan atipi olgularını ifade eder. Bethesda 2023, AUS alt kategorisini; nükleer atipi ve diğer (mimari atipi, onkositik atipi ve lenfositik atipi) şeklinde sınıflamıştır. AUS'un yeni iki katmanlı alt sınıflandırması, sitopatologlar ve klinik ekip arasındaki ROM ile ilgili iletişimi geliştirmek için nükleer atipinin diğer tüm AUS morfolojik modellerinden ayırt edilmesinin önemine vurgu yapmaktadır. Bu alt sınıflandırma, AUS vakaları üzerinde gerçekleştirilen ve “nükleer” grubu “diğer” alt gruptan açıkça ayıran moleküler çalışmalarla da kısmen desteklenmektedir (88).

Belirsiz üç kategori arasında AUS en düşük ROM'a sahiptir (%20-32, ortalama %22). Yine cerrahi rezeksiyon yapılan AUS kategorisindeki nodüller için saptanan genel ROM muhtemelen olduğundan fazla tahmin edilmektedir. Ayrıca malignite riski, AUS yorumuna yol açan atipinin sitomorfolojik yapısına göre farklılık gösterir. Spesifik

olarak, nükleer atipili AUS, diğer modellerle, özellikle de tek başına mimari atipi veya onkositlerin baskınlığıyla karakterize olan AUS ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek bir ROM'a sahiptir (89,90). Bir çalışma, nükleer atipinin %59'luk bir ROM ile ilişkili olduğunu, mimari veya onkositik atipinin ise %6,5'luk bir ROM ile ilişkili olduğunu gösterdi (91).

AUS sonucuna, biyopsilerin %3-10'unda rastlanır (92). Bu gruba dahil olan nodüllerin %5-15'i maligndir (93). TİAB tekrarı ya da klinik, radyolojik bulgulara göre cerrahi tedavi yapılabilir. TİAB tekrarı yapılan olgularda yeniden AUS saptanma oranı %20-30'dur. Olguların %60- 80'i farklı tanı almaktadır ve bunların yarısından fazlası benignedir (94).

vi. Bethesda IV: Foliküler Neoplazi

Bethesda 2023'te dördüncü kategori için "foliküler neoplazm açısından şüpheli" teriminin kullanılması seçeneği kaldırılmış, sadece "foliküler neoplazm" teriminin kullanılması önerilmiştir. FN; %50 den fazlası folikül epitel hücre gruplarından oluşan, az miktarda kolloid içeren, mikrofoliküler, trabeküler veya tek hücreler şeklinde önemli mimari anormallikler gösteren aspiratları tanımlar.

Bethesda 2023 ikinci baskısındaki morfolojik kriterlerin muhtemelen papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvazif foliküler tiroid neoplazmı (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) olduğundan şüphelenilen tüm vakaları içerecek şekilde gevşetilmesine dayanarak, bu antitenin potansiyel vakaları için tanısal ipuçlarının daha ayrıntılı bir tanımını sağlar (95,96). TİAB'de potansiyel NIFTP vakalarının prospektif sitolojik olarak tanınması "malign - papiller tiroid karsinomu" veya "malignite açısından şüpheli -papiller tiroid karsinomu için şüpheli" tanı kategorileri olarak aşırı tanı konulmasını ve bunlara gereksiz yere agresif cerrahi prosedürler uygulanmasını önlemek açısından önemlidir. NIFTP için önerilen, yavaş davranışı nedeniyle konservatif cerrahidir (örn. lobektomi). Bu nedenle, yalnızca hafif nükleer değişiklikler (hafif derecede genişleme, kontur düzensizliği ve/veya kromatin temizliği) gösteren foliküler desenli aspiratların, gerçek papilla ya da intranükleer psödoinklüzyonlar yoksa, en doğru şekilde foliküler neoplazm olarak sınıflandırıldığı yinelenmiştir. Raporlama kategorisinin adı artık sadece "foliküler neoplazm" olduğundan ve "foliküler neoplazm açısından şüpheli" terimi tanım olarak kullanılmadığından, sitopatologların raporda "Sitolojik özellikler foliküler neoplazm ile uyumludur" olarak belirtmesine rağmen, TİAB'nde foliküler neoplazm (Bethesda IV) tanısı alan vakaların

yaklaşık %30'unun malign foliküler nodüler hastalık olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu grup hastalarda cerrahi rezeksiyon öncesi risk değerlendirmesini desteklemek için moleküler test sonuçlarından yararlanılabilmektedir (78). FN'in önerilen tedavisi, nodülün cerrahi olarak çıkarılması, çoğunlukla HT veya lobektomidir.

Önceki terim olan "foliküler neoplazm, hürthle hücre tipi" ile ilgili olarak Bethesda 2023, 2022 WHO Tiroid Neoplazmları Sınıflandırması ile uyum sağlamak için "foliküler neoplazm - onkositik foliküler neoplazm" ifadesini önermektedir. Bu tanı önemli bir ROM ile ilişkilidir (%25-50). Bu tanıya yönelik kriterler ilk iki baskıda tanımlananlarla aynı değildir: Genellikle yok denecek kadar az miktarda kolloid içeren, çok az miktarda yada hiç lenfosit içermeyen, sıklıkla nükleer ve hücresel boyut farklılıklarının varlığıyla birlikte, özel bir onkositik hücre popülasyonunu ifade eder. Ayırıcı tanıda fokal onkositik hiperplazili benign nodüller ve onkositik özelliklere sahip diğer neoplazmalar, en önemlisi medüller tiroid karsinomu ve papiller tiroid karsinomunun alt tipleri yer alır.

vii. Bethesda V: Malignite Şüphesi

Malignite şüphesi teşhis kategorisi TIAB'sinin sitomorfolojik özelliklerinin PTC, medüller tiroid karsinomu, lenfoma veya başka bir malign neoplazm için şüpheli olduğu ancak kesin bir malignite tanımı için niceliksel ve/veya niteliksel olarak yetersiz olduğu durumlarda kullanılır. Malignite şüphesi teşhis kategorisi oldukça heterojendir; bu teşhis kategorisindeki çoğu vaka "papiller tiroid karsinomu açısından şüpheli" olarak sınıflandırılır. Olağan tedavi cerrahidir. Bu kategorideki vakaların bazıları PTC'nin veya NIFTP'nin foliküler varyantıdır. Bu gibi durumlarda TT yerine lobektomi ile cerrahinin küçültülmesi düşünülebilir. TIAB sonucu bu kategoriye giren nodüllerin %60-75'i maligndir (93).

viii. Bethesda VI: Malign Sitoloji

Malign sitoloji teşhisi sitomorfolojik özelliklerin malignite için kesin olduğu durumlarda kullanılır. Aşağıdaki tanımlayıcı yorumlar, maligniteyi alt sınıflandırmak ve varsa özel çalışmaların sonuçlarını özetlemek için kullanılır.

Sık görülen tiroid malignitelerinin tanısal morfolojik kriterleri değişmemiştir. 2023 sürümünde yer alan birkaç güncelleme aşağıdaki gibidir:

* "Papiller tiroid karsinomu varyantları" terimi, moleküler sınıflandırmayı temel alan "genetik varyant(lar)" terimiyle karıştırılmaması için WHO tümör sınıflandırma tavsiyesine uygun olarak artık "papiller tiroid karsinomu alt tipleri" olarak değiştirilmiştir.

** Daha önce tanınan PTC'nin alt tipi olan "kribriiform morular varyant" artık ayrı bir tümör tipi olarak belirlenmiştir.

*** Eski "kötü diferansiye tiroid karsinomu" terminolojisinin yerini alan yeni "yüksek dereceli foliküler kaynaklı tiroid karsinomu" terimi artık onaylanmıştır.

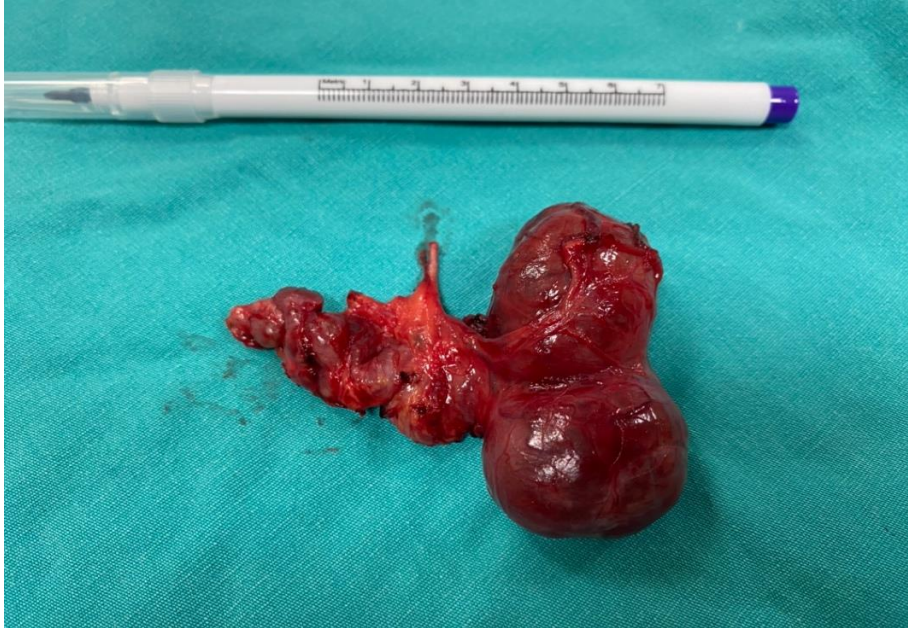
TİAB'lerinin %3-7'si maligndir ve bunların çoğu papiller tiroid kanseridir (PTK). TİAB'de malign olarak saptanan nodüllerin %97-99'u histopatolojik inceleme sonrası da malign tanısı almaktadır (93).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda çalışmamız değerlendirildi ve KA 22/125 numarasıyla onaylandı. Çalışmamız Ocak 2016 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Endokrin Cerrahisi Kliniğinde gerçekleştirildi. Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonucunda tiroid nodülü tespit edilen ve TİAB endikasyonu konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu süreçte TİAB sonucunda FN tespit edilen ve cerrahi uygulanan hastalara ait veriler toplandı. Hastalar yaş, cinsiyet, özgeçmiş, kullanılan ilaçlar, ek hastalık, geçirilmiş tiroid cerrahi, bilinen tiroid hastalığı, başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları, USG özellikler (ekojenite, kalsifikasyon, kanlanma, nodül içi yapı, nodül sınırları, vertikal ve horizontal boy oranı, halo, nodül boyutu), patoloji sonuçları (hedef nodüldeki kanser türü), insidental kanser oranı ve tipleri, tamamlayıcı tiroidektomi oranı açısından incelendi. FN'de malignite için prediktif risk faktörleri literatür taraması yapılarak belirlendi. Hastalarda TİAB sonucu FN olan nodül "hedef nodül" olarak tanımlandı. Hastalar hedef nodül malign olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hedef nodül benign olanlar grup 1, hedef nodül malign olanlar grup 2 olarak belirlendi. İki grup arasında demografik, radyolojik ve klinik karşılaştırma yapıldı. Ayrıca hem grup 1 hem de grup 2, nodül boyutuna göre 3 alt gruba ayrıldı. Nodül çapı 2 cm ve altında olanlar A (1A, 2A), 2-4 cm arasında olanlar B (1B, 2B), 4 cm ve üzerinde olanlar C (1C, 2C) olarak alt gruplara ayrıldı. Nodül boyutlarına göre malignite riski her iki grupta ve kendi içlerinde alt gruplarda karşılaştırıldı. Hedef nodül malign olan ve insidental malignite saptanan (hedef nodül dışındaki nodül) hastalardaki tiroid kanser tipleri ve alt tipleri belirlendi. Hastalara HT (**Resim 5**) veya TT (**Resim 6**) olarak iki tür ameliyat uygulandı. HT uygulanan ve patoloji sonucu malignite açısından risk kategorisinde olan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı.



Resim 5. Foliküler neoplazi nedeniyle yapılan hemitiroidektomi (sol lobektomi) spesmeni



Resim 6. Foliküler neoplazi (sağ) ve multinodüler guatr nedeniyle yapılan total tiroidektomi

3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama \pm standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare Testi ile incelendi. Gruplar arasındaki farklılıklar Dunn's Bonferroni Testi ile belirlendi. Malign olma riskini etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık sonucu 0.25 ve altında olan bağımsız değişkenler modele dahil edildi. p-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 364 hasta dahil edildi. Hastalarımızda hedef nodülden yapılan TİAB sonucunda benign olan hasta sayısı (Grup 1) 199 (%54,7), malign olan hasta sayısı (Grup 2) 165 (%45,3) olarak belirlendi. Hastaların 288 (%79,12)'si kadın, 76 (%20,88)'i erkekti. Ortalama yaş $46,77 \pm 13,43$ yıl olup 14 yaş ile 81 yaş arasında değişmekteydi. 45 yaş altında 160 (%43,96), 45 yaş ve üzerinde 204 (%56,04) hasta mevcuttu. Grup 1' deki hastaların %62,30'u, Grup 2'deki hastaların %37,70'i 45 yaş ve üzerinde idi. Malign olma riskini etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda yaş (45 yaş altı ve 45 yaş üzeri) değişkeni malignite olma riskini anlamlı olarak etkilemektedir. 45 yaş altında olanların malignite olma riski 45 yaş ve üstündekilere göre daha fazladır ($p > 0.001$). Anlamlılık sonucu $p: 0.25$ ve altında olan bağımsız değişkenler ile çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilecekti ancak anlamlılık sonucu $p: 0.25$ altında sadece bir bağımsız yaş değişkeni bulunmaktadır. Kadın hastaların 123'ünde (%42,7), erkek hastaların ise 42'sinde (%55,3) malignite görüldü. Erkek hastalarda malignite oranı daha yüksekti ama cinsiyetler arasında malignite oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.051$). Grup 2'de hastaların yaş ortalaması $44,26 \pm 14,02$, Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması ise $48,81 \pm 12,59$ olarak bulundu. Hastaların yaşları her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ve grup 1' de yaş ortalaması daha yüksekti ($p = 0.001$).

Hastaların hastaneye başvuru nedenleri; Hastaların 50'sinde (%13,74) boyunda ele gelen şişlik, 47'sinde (%12,91) insidental saptanmış tiroid nodülü, 83'ünde (%22,80) bilinen takipte multinodüler guatr, 9 (%2,47)'si hipotroidi nedeniyle takip durumu, 9'u (%2,47) hipertroidi nedeniyle takip durumu, 20'sinde (%5,49) bası semptomları, 64'ünde (%17,58) farklı bir merkezde tanı alma durumu, 45'inde (%12,36) tiroid dışı endokrin hastalık nedeniyle takip durumu, 8'inde (%2,20) çeşitli maligniteler nedeniyle yapılan PET/BT'de saptanan tiroid nodülü, 1'inde (%0,27) tiroidektomi (malignite) nedeniyle takipte olan ve nüks gelişen olgu durumu mevcuttu.

Olduların 13'ü (%3,57) tiroidektomi (benign) nedeniyle takipte olan olgular, 4'ü (%1,10) tiroidit semptomlarıyla ve 11'i (%3,02) boyunda ve boğazda ağrı şikayeti ile başvuranlar olarak belirlenmiştir. Hem Grup 1 (%21,61) hem de Grup 2'de (%24,24) en sık başvuru nedeni multinodüler guatr nedeniyle takipte olan hastalarda yapılan biyopsi sonucunda FN saptanmasıydı. Her iki grupta başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında 60'ında (%16,48) hipertiroidi (Grup 1'de 37, Grup 2'de 23 hastada), 33'ünde (%9) hipotiroidi (Grup 1'de 19, Grup 2'de 14 hastada) mevcuttu. Fonksiyonel bozukluk açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 17 (%4,67) hastada ailede tirodi kanser öyküsü mevcuttu (Grup 1'de 8, Grup 2'de 9 hastada) ve 1 hasta daha önce tiroid papiller kanseri nedeniyle opere edilmişti. Aile öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Demografik özellikler

		Benign (n=199) (Grup 1)		Malign (n=165) (Grup 2)		p
		n	%	n	%	
Başvuru yakınması	Boyunda şişlik	22	(11.06)	28	(16.97)	0,248
	İnsidental saptanmış nodül	23	(11.56)	24	(14.55)	
	Bilinen MNG için izlem	43	(21.61)	40	(24.24)	
	Hipotroidi	5	(2.51)	4	(2.42)	
	Hipertroidi	7	(3.52)	2	(1.21)	
	Bası bulguları	10	(5.03)	10	(6.06)	
	Tiroid dışı endokrin hastalık var	29	(14.57)	16	(9.70)	
	PET/BT'de nodül saptanması	3	(1.51)	5	(3.03)	
	Tiroidit bulguları	1	(.50)	3	(1.82)	
	Boyunda-boğazda ağrı	9	(4.52)	2	(1.21)	
Bilinen tiroid hastalıkları	Hipertroidi	37	(18.59)	23	(13.94)	0,623
	Hipotroidi	12	(6.03)	12	(7.27)	
	Tiroid nodül öyküsü	57	(28.64)	47	(28.48)	
	Opere Tiroid kanseri	1	(.50)	0	(.00)	
	Opere Tiroid (benign nedenli)	6	(3.02)	2	(1.21)	
Aile tiroid kanseri öyküsü	Var	8	(4.02)	9	(5.45)	0,518
	Yok	191	(95.98)	156	(94.55)	
L-tiroksin kullanımı	Var	19	(9,55)	14	(8,48)	0,725
	Yok	180	(90,45)	151	(91,52)	
Cinsiyet	Kadın	165	(82,91)	123	(74,55)	0,051
	Erkek	34	(17,09)	42	(25,45)	

Preoperatif değerlendirme amacıyla yapılan USG incelemesinde nodüllerde malignite açısından belirleyici özelliklere bakıldığında; mikrokalsifikasyon %31,32, solid komponent %99,45, düzensiz kenar %6,89, halo yokluğu %66,21, hipoekojenite %75,6, ön arka çapın transvers çapa oranının (AP/T) 1'den büyük olması %40,3, nodül kanlanması %51,3 hastada mevcuttu. Grup 1 ve 2 USG'ye ait tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 10**).

Tablo 10. FN sitolojili nodülün USG bulgularına göre malignite riski

		Benign (n=199) (Grup 1)		Malign (n=165) (Grup 2)		p
		n	%	n	%	
Ekojenite	Hipoekoik	149	(75,25)	126	(76,36)	0,425
	Hiperekoik	4	(2,02)	1	(0,61)	
	İzoekoik	36	(18,18)	26	(15,76)	
	Heterojen	9	(4,55)	12	(7,27)	
Mikrokalsifikasyon	Var	60	(30,15)	54	(32,73)	0,598
	Yok	139	(69,85)	111	(67,27)	
Solid	Var	197	(99,49)	163	(99,39)	0,999
	Yok	1	(0,51)	1	(0,61)	
Kistik	Var	62	(31,31)	47	(28,68)	0,584
	Yok	136	(68,69)	117	(71,34)	
Mikst	Var	59	(29,80)	48	(29,27)	0,912
	Yok	139	(70,20)	116	(70,73)	
Sınır	Düzenli	181	(91,41)	157	(95,15)	0,161
	Düzensiz	17	(8,59)	8	(4,85)	
Kanlanma	Azalmış	96	(48,48)	80	(48,48)	0,999
	Artmış	102	(51,52)	85	(51,52)	
Halo	Var	68	(34,17)	55	(33,33)	0,866
	Yok	131	(65,83)	110	(66,67)	

USG incelemesinde Grup 1’de hastaların %63,32’sinde, Grup 2’de ise %55,76’sında iki taraflı tiroid nodülleri mevcuttu. Kistik açıdan benign grup ile nodül boyutu 20 mm’den küçük olan malign grup, 20 mm ile 40 mm arasında olan malign grup ve 40 mm’den büyük olan malign grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0.032). Nodül boyutu 40 mm’den büyük ve malign olanların %50’isinde kistik durum var iken, nodül boyutu 20 mm ile 40 mm arasında olanların %19,32’isinde, benign grubun %31,31’inde kistik durum varlığı izlendi.

Malignite riski ile boyut ilişkisini ortaya koymak için, olgular, nodül boyutuna göre grup 2’de üç alt gruba ayrıldı. Nodül çapı 2 cm ve altında olanlar 2A, 2-4 cm arasında olanlar 2B, 4 cm ve üzerinde olanlar 2C olarak alt gruplara ayrıldı. Grup 2A’da 89, Grup 2B’de 66, Grup 2C’de 10 hasta mevcuttu. Tüm gruplardaki nodül ortalaması 20,71±10,08 mm idi. Grup 1’de nodül boyutu ortalaması 20,86±9,31 iken, Grup 2’de 20,53±10,97 mm olarak bulundu. Nodül boyutu açısından gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Grup 2A’da nodül boyutu ortalaması 12,66±3,54 olarak saptandı. Grup 1’deki nodül boyut ortalamasının Grup 2A’dan daha büyük olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (**Tablo 11**). Grup 1 ve 2A’da yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 11. Grup 1 ve 2A'daki nodül boyutu ve yaş karşılaştırılması

	Benign (Grup 1)		Malign <20 mm (Grup 2A)		p
	Ortalama ± ss	Medyan (min-maks)	Ortalama ± ss	Medyan (min-maks)	
Yaş	48.81±12.59	49(20-80)	45.16±12.70	45(16-78)	0.202
Nodül Boyutu	20.68±9.18	20(5-55)	12.66±3.54	12(6-19)	<0.001

Grup 2B'deki hastaların nodül boyut ortalaması 27,53±5,87 olarak saptandı. Grup 2B nodül boyut ortalaması Grup 1'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktü (p<0.001). Grup 2B'de hastaların yaş ortalaması 43,49±14,77 olarak saptandı. Grup 2B'deki hastalar, Grup 1'e göre anlamlı şekilde daha gençti (p=0.040) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Grup 1 ve 2B'deki nodül boyutu ve yaş karşılaştırılması

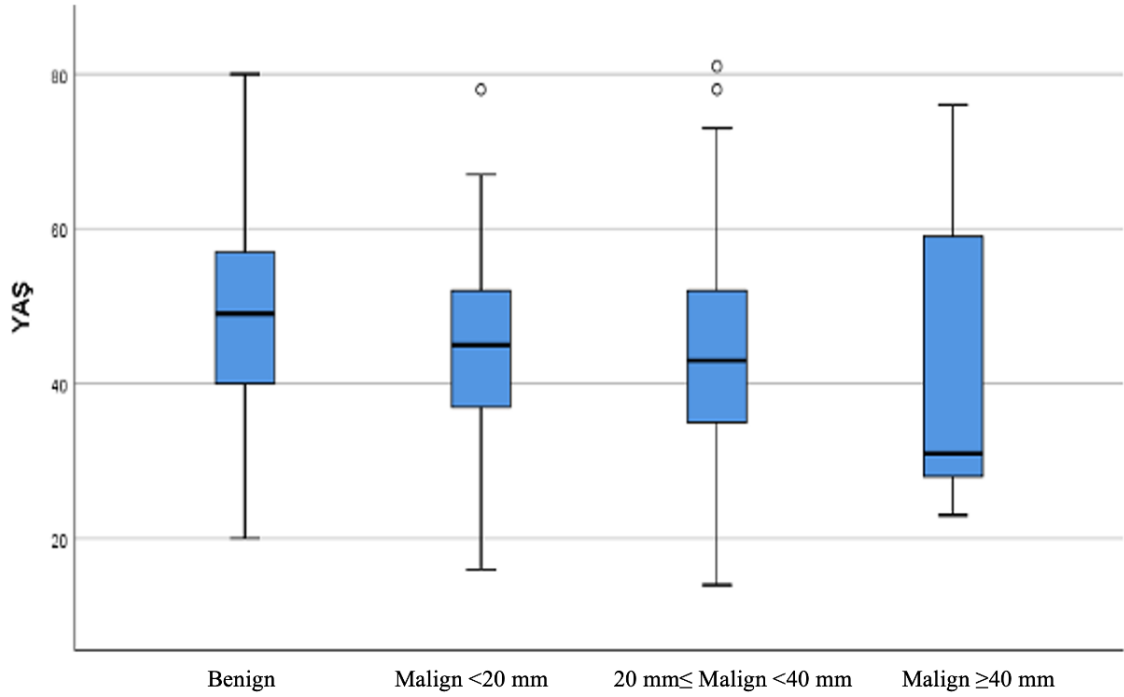
	Benign (Grup 1)		20 mm≤ Malign <40 mm (Grup 2B)		p
	Ortalama ± ss	Medyan (min-maks)	Ortalama ± ss	Medyan (min-maks)	
Yaş	48.81±12.59	49(20-80)	43.49±17.77	43(14-81)	0.040
Nodül Boyutu	20.68±9.18	20(5-55)	27.53±5.87	27(20-40)	<0.001

Grup 2C'deki nodül boyut ortalaması 47,90±8,02 olarak saptandı. Grup 2C'deki nodül boyutu ortalaması ise Grup 1'e kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha büyüktü (p<0,001) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Grup 1 ve 2C'deki nodül boyutu ve yaş karşılaştırılması

	Benign (Grup 1)		Malign ≥40 mm (Grup 2C)		p
	Ortalama ± ss	Medyan (min-maks)	Ortalama ± ss	Medyan (min-maks)	
Yaş	48.81±12.59	49(20-80)	41.69±19.10	31(23-76)	0.191
Nodül Boyutu	20.68±9.18	20(5-55)	47.90±8.02	45(42-70)	<0.001

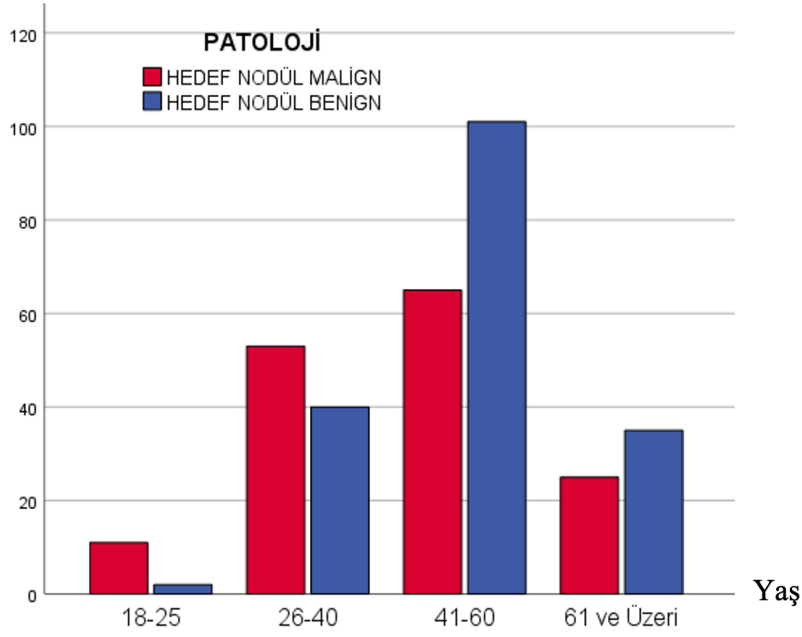
Benign (Grup 1) ve malign olguların her üç alt grubu (Grup 2A, 2B, 2C), yaş dağılımına göre birlikte değerlendirildiğinde, nodül boyutunun artmasının ve hasta yaşının genç olmasının malignite olasılığını arttırdığı saptandı (p<0,001) (**Grafik 1**).



Grafik 1. Nodül boyutu ve hasta yaşının malignite ilişkisi

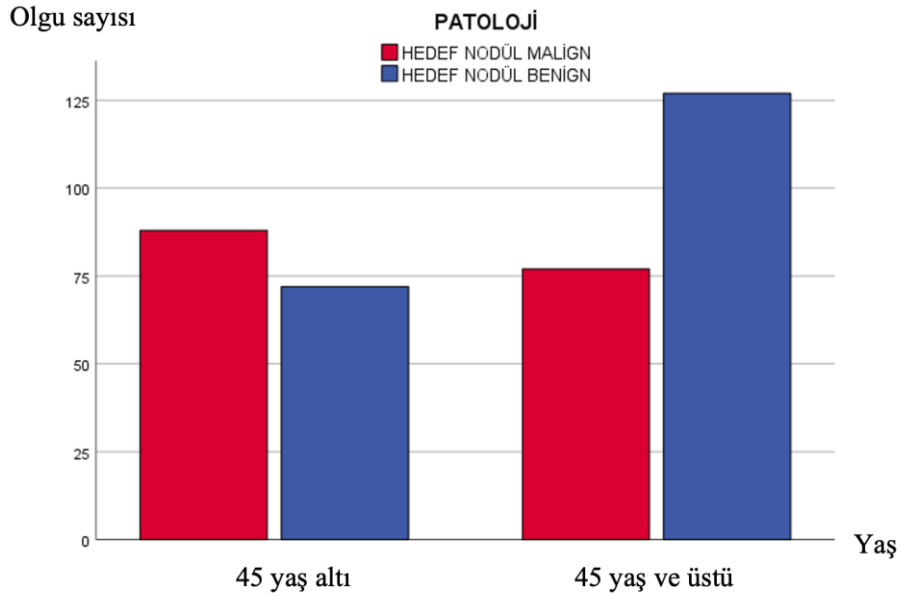
FN sitolojili nodüllerin malignite potansiyeli öngörmede diğer bir belirleyicinin de hasta yaşı olabileceğinden hareketle, olgular yaş aralığına göre dört grupta değerlendirildi. FN nedenli ameliyat edilen 18-25 yaş arasında 16 hastadan 11'i (%68,75) malign, 5'i (%31,25) benign; 25-40 yaş arasında 108 hastadan 55'i (%50,93) malign, 53'ü (%49,07) benign; 41-60 yaş arasında 168 hastadan 70'i (%41,67) malign, 98'i (%58,33) benign; 61 yaş üzerinde 72 hastadan 29'u (%40,28) malign, 43'ü (%59,72) benign olarak saptandı. Genç yaş gruplarında malignite oranının daha fazla olduğu görüldü (**Grafik 2**).

Olgu sayısı



Grafik 2. Patoloji sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

26-40 yaş grubunda izlenen malign patoloji sayısının benignen fazla olması, ancak bu durumun 41-60 yaş arasında tersine dönmesi, malignite ve yaş öngörüsü arasında yapılacak bir kestirim bu iki grup arasında olacağını düşündürdü. 45 yaşın kestirim olacağı şekilde tekrarlanan ki-kare analizinde olguların 160'ının 45 yaş altında, 204'ünü ise 45 yaş ve üstünde olduğu görüldü. 45 yaş altında 88 (%55) olgu malign, 72 (%45) olgu benign patoloji tanısı aldı. 45 yaş üstünde 77 (%27,7) olgu malign, 127 (%62,3) olgu benign tanısı aldı. FN sitolojili nodüllerin malign olma olasılığı 45 yaş altındaki olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$) (**Grafik 3**).



Grafik 3. Patoloji sonuçlarının 45 yaşa göre dağılımı

Hastaların patolojik incelemelerine bakıldığında hedef nodül malign olan Grup 2A'da en sık görülen histolojik alt tip mikropapiller tiroid kanseri 44 (%49,44) olarak saptandı. Grup 2B'de en sık görülen alt tip foliküler varyant papiller tiroid kanseri (n=34, %51,52), Grup 2C'de de benzer şekilde en sık görülen alt tip foliküler varyant papiller tiroid kanseriydi (n=7, %70). Tüm malign olgular içinde (165 hasta) en sık görülen histolojik alt tipler; 48 (%29) hastada mikropapiller tiroid kanseri, 57 (%34,5) hastada foliküler varyant papiller tiroid kanseriydi. Sekiz (%4,8) hastada ise foliküler tiroid kanseri görüldü.

Hastaların 138'nde (%37,9) hedef nodül dışında insidental olarak tiroid malignitesi görüldü. Bunların 119'u mikropapiller tiroid kanseri, 13'ü foliküler varyant papiller tiroid kanseri, ikisi klasik varyant papiller tiroid kanseri, ikisi tall cell varyant papiller tiroid kanseri, biri onkositik varyant papiller tiroid kanseri ve biri de hurtle hücreli kanserdi. Grup 1'de insidental tiroid kanseri oranı %34,1 (68/199 hasta), Grup 2'de ise %42,4 (70/165 hasta) olarak gözlendi. Her iki grupta da en sık görülen histolojik tip mikropapiller tiroid kanseriydi (Grup 1'de %88,24, Grup 2'de %84,29) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Hedef nodül dışında saptanan insidental tiroid kanserleri

	Benign (Grup 1)		Malign <20 mm (Grup 2A)		Malign 20-40 mm (Grup 2B)		Malign >40 mm (Grup 2C)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mikropapiller Karsinom	60	88.24	36	90.00	21	75.00	2	100.00
PTC/Foliküler varyant	6	8.82	3	7.5	4	14.29	-	-
PTC/Klasik varyant	-	-	1	2.50	1	3.57	-	-
PTC/Tall cell varyant	1	1.47	-	-	1	3.57	-	-
PTC/Onkositik varyant	-	-	-	-	1	3.57	-	-
Hurtle hürelili Karsinom	1	1.47	-	-	-	-	-	-

Grup 2’de hastaların 27’sine (16,36), Grup 1’de ise 3’üne (%1,51) (insidental tiroid malignitesi saptanan) tamamlayıcı tiroidektomi (Grup 2A’da 13, Grup 2B’de 13 ve Grup 2C’de 1 hasta) yapıldı. Grup 1’de 130, Grup 2’de 118 hastaya iki taraflı TT, grup 1’de 69, grup 2’de 47 hastaya tek taraflı tiroidektomi yapıldı. Her iki grupta seçilen ameliyat tekniği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülü, normal tiroid dokusundan USG incelemeler ile ayrılabilen, parankim içerisinde yer kaplayan ve kıvam olarak farklı yapıya sahip bir morfolojik değişikliktir. Tiroid nodülleri endemik bölgelerde daha sık görülmektedir ve klinik pratikte en sık görülen hastalıklardan biridir. Dünyada kadınların yaklaşık %5'inde, erkeklerin ise %1'inde ele gelen nodüller bulunmaktadır. USG incelemeleri ile popülasyonun %19-68'inde tiroid nodülleri saptanmaktadır (45,46,97,98). Tiroid nodülü, hastanın kendisi tarafından farkedilebileceği gibi, daha sıklıkla fizik muayene sırasında ya da bir görüntüleme sırasında (boyun USG, PET/BT, BT, MRG, vb) fark edilebilir. Günümüzde farklı nedenlerle tanı ve tarama amaçlı yapılan görüntüleme yöntemlerinin kullanımı arttıkça tiroid nodüllerinin ve dolayısı ile tiroid kanserlerinin sayısında bir artış görülmeye başlanmıştır (99,100). Bazı yazarlar nodül ve özellikle kanser olgularının sayısındaki artışın tek sebebinin sadece görüntüleme yöntemlerinin artışı ile açıklanamayacağı görüşündedir (101,102). Çünkü, kanser olgularındaki bu göreceli artış sadece küçük boyuttaki nodüllerde değil, büyük boyuttaki nodüllerde de görülmektedir. Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10'u maligndir (103). Bu nedenle tiroid nodülü olan hastaların anamnez, fizik muayene, görüntüleme ve sitolojik incelemeleri detaylı ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Nasıl tanı konulursa konulsun tespit edilen tiroid nodüllerinin oranı arttıkça bu nodüllere klinik yaklaşım konusundaki tereddütler de artmaktadır. Bu durum ameliyat öncesi dönemde tespit edilen nodüllerin malignite riskinin anlaşılmasının önemini artırmaktadır.

Tesadüfen saptanan veya fizik muayene ile farkedilen tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde tiroid USG ilk basamak yöntemidir. Yapılan USG incelemelerinde risk grubunda olan hastalarda TİAB ile nodülün sitolojik değerlendirmesi yapılmaktadır. TİAB, nodüllerinin basit bir prosedürle ve yüksek doğrulukla teşhis edilmesinde altın standart yöntemdir (104,105). Ancak TİAB, malign ve benign nodüllerin ayırımına yardımcı olabilse de belirsiz sonuçlar klinik ikilemler yaratmakta ve çeşitli nedenlerle tiroid nodüllerinin yaklaşık %30'una patologlar tarafından net tanı konulamamaktadır (106).

Patolojik yorumları standardize etmek amacıyla Ulusal Kanser Enstitüsü 2009 yılında Bethesda adını verdiği bir sistemi uygulamaya koymuştur (4). En son 2023 yılında güncellenen (5) bu raporlama sisteminde kategori IV'de yer alan FN tanısı hala gri alan olarak tanımlanmaktadır. Bu kategoride yer alan hastalarda tanı sürecinde yaşanan

problemler tedavi planının oluşturulmasında büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Tiroid nodülü tespit edilen ve TİAB yapılan hastaların %22-42'sine Bethesda kategori IV tanısı konulmaktadır (6). Bethesda kategori IV'ün malignite oranı %10-40 gibi geniş bir aralıkta bulunmaktadır (4,107). Bu kategori; sistemdeki en tartışmalı grupların başında gelmektedir. Çünkü bu kategoride yer alan FN tanısında benign veya malign hastalık ayırımı sitolojik olarak mümkün değildir. TİAB, PTC ile benign hastalık arasında ayırım yapmada önemli ölçüde başarılıdır. Ancak FN ön tanısında yer alan foliküler lezyonda; FTC, fvPTC ve benign foliküler adenom, hiperplastik nodüler guatr gibi hastalıkların ayırıcı tanısı zordur (7-9). FTC, kapsüler invazyon, ETE, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz temel alınarak foliküler adenomdan ayrılır (10,11).

Çeşitli çalışmalar, TİAB sitolojisi ile FN tanısı konulan lezyonların yaklaşık %27-52'sinin sıklıkla histopatolojik incelemeler sonucunda malign lezyonlar olduğunu göstermiştir. En sık görülen malignitenin PTK olduğu ve bunu FTK'nun takip ettiği saptanmıştır (108,109). Bu tür nodüllerin çoğunluğu (%48-73) benigndir, bu da birçok hastanın gereksiz tanısal ameliyata maruz kaldığı anlamına gelir. Tiroid ameliyatları, hastaneye yatış maliyetlerinin artmasına ek olarak, tiroid hormon dengesizliği, hipoparatiroidizm, laringeal sinir hasarı, kanama ve enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir (110).

Bethesda Kategori IV tiroid nodülleri için önerilen tedavi konusunda tam bir ortak fikir birliği olmamakla beraber en sık uygulanan ve ATA kılavuzunda da (56) yer alan HT (veya lobektomi) ile cerrahi eksizyondur. Son zamanlarda gereksiz cerrahi tedavi uygulamalarından kaçınılması için moleküler testler ile risk değerlendirmesi yapılması gündeme gelmiştir. Ancak bu moleküler testlerin maliyetleri oldukça yüksek ve erişimleri zordur. Cerrahi eksizyon sonrası bu nodüllerin büyük bir kısmının benign olduğu gözlemlendiğinde bu grup hastaların gereksiz cerrahi morbidite riski altında olduğu düşünülmektedir. Öte yandan son patoloji sonucu malign olduğunda tamamlayıcı tiroidektomi olasılığı gündeme gelmektedir. Tamamlayıcı tiroidektomi ile beraber hem maliyet hem de ikincil girişimlere bağlı cerrahi komplikasyon riskleri (rekürren laringeal ve SLS hasarı, hipoparatiroidi vb) artmaktadır. Ayrıca coğrafi bölgelere göre değişik oranda belirtilen tiroid malignite oranları, hastalarda Bethesda kategori IV FN'ye eşlik eden Hashimoto hastalığı, eş zamanlı multinodüler hastalık varlığı, ailede tiroid kanser öyküsü, hastaların ikinci ameliyat olasılığını kabul etmemeleri gibi sosyal nedenler, sitolojik olarak gri alanda olmasına rağmen radyolojik ve klinik olarak yüksek risk kategorisinde olan hastalarda total tiroidektomi seçeneğini gündeme getirmektedir. Bu

tartışmalı durum ve belirsizlik, bu nodüllerin malignite riskinin veya kliniklerin kendi risk oranlarının belirlenmesinde kullanılabilecek preoperatif değerlendirme kriterlerinin araştırılmasına ve hastaların bu oranlar ışığında tedavi edilmesi gerekliliğini gündeme getirmektedir (108, 111,112).

Literatürde birçok çalışmada; FN'de maligniteyi öngörmek için demografik, klinik, radyolojik prediktif faktörler araştırılmıştır. Çalışmalarda ortak ve farklı sonuçlar bildirilmektedir ve hastalara ait malignite riskini öngören faktörler tam anlamı ile ortaya konulamamıştır. Yaş, erkek cinsiyet, büyük nodül boyutu, USG özellikleri, sitolojik özellikler, malignite riski taşıyan hastaları tanımlamak için ana risk faktörleri olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, foliküler neoplazmlarda maligniteyi belirleyen değişkenler hala tartışmalıdır (113).

Prediktif faktörlerde USG'ye ait özellikler araştırılmış ve nodülün solid yapıda olması, mikrokalsifikasyon veya hipoekoik patern varlığı malignite ile ilişkilendirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda preoperatif dönemde nodülde malignite riskini arttırdığı düşünülen tüm USG değişkenleri değerlendirilmiş, malign ve benign gruplar arasında USG özellikleri açısından fark saptanamamıştır. Çalışmamızda yer alan tüm hastalar aynı radyoloji ekibi tarafından değerlendirildiği için radyoloğa bağlı faktörlerin en az düzeyde olduğu düşüncesindeyiz. Sonuç olarak; USG bulgularının FN'nin benign ya da malign ayırımında etkili olmadığını gözlemledik. Tiroid nodüllerinde EU-TIRADS 5 nodüller için genellikle TİAB biyopsisi kararı verilmektedir (63). Çalışmamızda USG'de malignite riskini, diğer bir deyimle EU-TIRADS kategorisini arttıran özelliklerin, malignite riskini arttırmıyor olmasının başlıca nedeninin, benign nodüllerin de sıklıkla EU-TIRADS 5 katagori özelliklerini içermesi ve bu nedenle TİAB yapılmış olması olduğunu düşünüyoruz. Bir başka çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde benign ve malign foliküler tiroid lezyonlarında USG özellikleri açısından fark bulunamamıştır (114). Sillery ve ark.'da benzer şekilde foliküler adenomlar ve FTC'lerin USG özelliklerinin benzer olduğunu gösterdiler (115). USG'de halo yokluğu veya varlığı, hipoekojenite veya izoekojenite, bulanık kenarlar ve kistik değişikliklerin olmaması gibi foliküler malignite ile ilişkili ek potansiyel USG özellikleri hakkında tartışmalı sonuçlar vardır (108,112,115-117). Tiroid nodüllerinde solid komponentin malignite riskini arttığı bilinen bir gerçektir. Kistik komponent varlığında ise malinite riski oldukça düşmektedir. Bizim çalışmamızda da nodül boyutu arttıkça malignite oranının arttığını gösterdik. Aynı zamanda nodülün kistik içeriğinin olmasının, malignite olasılığını düşüren bir bulgu olarak kaydettik. Dikkat

çekici bir durum da, nodül boyutu artıkça solid nodüllerde kanser olasılığı daha da artarken, kistik olanlarda, nodül boyutu artsa da malignite riskinin artmıyor olmasıdır.

FN'de malignite oranları, klinikler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklı oranlarda sadece klinik veriler değil hastalara ait demografik ve etnik özellikler de önemli rol oynamaktadır. Bongiovanni ve ark. FN'de malignite oranının %26,1 olduğunu bildirmiştir (93). Kim ve ark.'nın bir başka çalışmasında ise malignite oranı %35,1 olarak belirtilmiştir (113). Bu oranın literatürdeki çalışmalardan daha yüksek olmasının nedenini etnik köken farklılığına dayandırmışlardır. Önceki çalışmaların çoğunlukla Amerika Birleşik Devletleri'nde yapıldığını ancak kendi ülkeleri olan Kore'de tiroid kanseri prevalansının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde Kore'de Yim ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada malignite oranının %48 olduğunu bildirmiştir (118). Bir diğer çalışmada ise Bethesda Kategori IV nodüllerde malignite oranı %48,9 olarak bulunmuştur. Ek olarak hastaların %30,7'sinde insidental malignite saptanmış ve toplam malignite oranı %79,6 olarak bildirilmiştir (119). Bizim çalışmamızda FN tanısı alan ve cerrahi uygulanan hastalarda malignite oranımız %45,3 olarak bulundu. Bu oran literatürdeki birçok çalışmadaki orandan daha yüksektir. Tıpkı Kore çalışmalarında olduğu gibi bu oranın yüksek olmasını, yaşadığımız ve çalışmanın yapıldığı bölgede tiroid kanser sıklığının fazla olmasına bağlamaktayız. Çalışmamızda ayrıca hastaların 364 hastanın 138'inde (%37,9) hedef nodül dışında insidental olarak malignite görüldü. Grup 1'de insidental tiroid kanseri oranı %34,1 (68/199 hastada), Grup 2'de ise %42,4'dü (70/165 hastada). Her iki grupta da en sık görülen histolojik tip mikropapiller tiroid kanseriydi (Grup 1'de %88,24, Grup 2'de %84,29). FN olgularında bölgesel farklılığın tiroid kanser insidansını etkileyeceğini ortaya koyan bir başka çalışmada; 721 hasta FN nedeni ile ameliyat edilmiş ve TT yapılan hasta sayısı 402 (%55,7), HT yapılan hasta sayısı ise 319 (%44,3) olarak saptanmış, malignite oranı %24 (176/721 vaka) olarak bulunmuştu. Bu çalışmada yer alan hastalar iki farklı bölgede ameliyat edilmişlerdi. Malignite oranı Sardegna'da %34,9, Campania'ya da ise %18,9 olarak kaydedilmişti. Ayrıca TT yapılanlarda (%31) malignite riski HT yapılanlara (%16) göre daha fazlaydı. Bununla birlikte, rutin TT sonrası malignite oranının düşük olduğu göz önüne alındığında, cerrahi girişimlerin, çok sayıda olguda "aşırı tedavi" anlamına gelebileceği yorumu yapılmaktadır. Çalışmada Sardegna'nın endemik bir guatr bölgesi olduğu, ayrıca bu bölgede otoimmün hastalıkların (özellikle Hashimoto tiroiditi) çok yüksek bir insidansa sahip olduğu, bunun da muhtemelen daha yüksek malignite oranının görülme nedeni olduğu savunulmaktadır. Bu nedenlerden dolayı cerrahi kararı verilirken sadece klinik, radyolojik verilerin değil

aynı zamanda etnik, bölgesel faktörlerin de malignite riskinde rol oynayabileceğine vurgu yapılmaktadır. Bu durum, bölgesel risk faktörü olan endemik bölgelerde TT seçiminin yaygın olmasını açıklamaktadır (120). Risk altındaki popülasyonun yapısı ve kanserin klinik-patolojik özelliklerinin etnik kökene ve coğrafi konuma göre önemli ölçüde farklı olabileceğine vurgu yapan farklı çalışmalar da vardır (121). Çalışmamızda Grup 2'deki hastaların 27'sine (%16,36), Grup 1'de ise hastaların 3'üne (%1,51) (insidental tiroid malignitesi saptanan) tamamlayıcı tiroidektomi (Grup 2A'da 13, Grup 2B'de 13 ve Grup 2C'de 1 hasta) uygulandı. Grup 1'de 130, grup 2'de 118 hastaya iki taraflı TT, grup 1'de 69, grup 2'de 47 hastaya tek taraflı tiroidektomi yapıldı. Çalışmamızda TT oranımızın yüksek olma nedenleri; hastalarımızın 60'ında (%16,48) hipertiroidi (Grup 1'de 37, Grup 2'de 23 hasta), 24'ünde (%6,59) hipotiroidi/Hashimoto hastalığı (Grup 1'de 12, Grup 2'de 12 hasta) varlığıydı. Ayrıca 17 (%4,67) hastada ailede tirodi kanser öyküsü vardı (Grup 1'de 8, Grup 2'de 9 hasta) ve bir hasta daha önce tiroid papiller kanseri nedeniyle ameliyat edilmişti. Ek olarak; USG incelemelerinde Grup 1'de hastaların %63,32'sinde, Grup 2'de ise %55,76'sında iki taraflı tiroid nodülleri mevcuttu. Bölgemizde tiroid hastlıklarının ve kanserinin endemik olması da daha geniş cerrahi uygulamamızda etkili olmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, FN olgularında en sık karşılaşılan malign patolojiler PTC (%53,4) ve FTC (%40,49) olarak saptanmıştı. Ek olarak, malignitenin neredeyse üçte biri (%37,7) fvPTC olmuştu. Yazarlar fvPTK olgularının bu kadar yüksek oranda görülmesinde, TİAB sonucunda gerçekte malign olan vakalara yanlış veya eksik tanı konulmuş olabileceği düşüncesini belirtmektedirler (113). Malign olan bu olgular, tümöre ait kapsül ve damar invazyon bulguları tespit edilemediği için doğru tanıyı ameliyat sonrası almışlardı. Bizim çalışmamızda ise malign grupta en sık görülen histolojik alt tipler; 48 (%29) hastada mikropapiller tiroid kanseri, 57 (%34,5) hastada fvPTK'ydi. Sekiz (%4,8) hastada ise FTK görüldü. Hastaların alt grup (2A, 2B, 2C) patolojik incelemelerine bakıldığında hedef nodülün malign olduğu Grup 2A'da en sık görülen histolojik alt tip 44 (%49,44) olguda izlenen mikropapiller tiroid kanseriydi. Grup 2B'de en sık görülen alt tip 34 (%51,52) hasta ile fvPTK, grup 2C'de de benzer şekilde en sık görülen alt tip 7 (%70) hasta ile yine fvPTK oldu.

Preoperatif FN tanısı sonrası maligniteyi öngörmeye yardımcı olan faktörleri inceleyen bir çalışmada 368 tiroidektomi örneği analiz edilmiştir. Yazarlar, sitolojik olarak PTC ile ilişkili nükleer değişiklikleri olan nodüllerin %60'ının malign olduğunu bulmuşlardır (122). Diğer bir çalışmada ise 98 FN olgusu araştırılmış ve atipili ve atipisiz FN'lerin malignite oranlarının sırasıyla %44,4 ve %6,8 olduğunu, böylelikle, atipili FN

varlığının malignite öngörüsünü desteklediği gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda sitolojik incelemelerde nükleer atipiye ait bir veri olmadığı için bu prediktif risk faktörü açısından değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı veri eksikliği olan parametreler bulunmaktadır ve bu durum çalışmamızın en önemli eksiğidir.

FN'de maligniteyi öngörmek için araştırılan klinik değişkenlerin bir diğeri de cinsiyettir. Birçok çalışma erkek cinsiyetinin malignite tanısıyla anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (124,125). Çok değişkenli analizlere dayalı gerçekleştirilmiş olan çalışmada, Najafian A ve ark. erkek cinsiyet, ailede tiroid kanseri ve baş ve boyun radyasyon maruziyeti öyküsünün tiroidin foliküler neoplazmlarında malignite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (114). Çalışmamızda kadın hastaların 123'ünde (%42,7), erkek hastaların ise 42'sinde (%55,3) malignite saptandı Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre, erkek hastalarda malignite oranı literatüre benzer şekilde belirgin olarak daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.051$). Yine, ailesinde tiroid kanseri öyküsü olan 17 olgunun grup 1 ve 2 arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmediği çalışmamıza göre aile tiroid kanseri öyküsü FN'nin malignite öngörüsü için belirleyici olmadı.

Olgularımızın hiçbirinde baş boyun bölgesine radyasyon alma hikayesine rastlanmadı.

FN sitolojili nodüllerin malignite potansiyelini öngörmeye diğer bir belirleyicinin de hasta yaşı olabileceğinden hareketle, olgular yaş aralığına göre dört grupta değerlendirildi. Bu gruplar içinde malignite oranının en yüksek izlendiği grup en genç yaş aralığına sahip olan 18-25 yaş grubu oldu. En genç iki yaş aralığı olan 18-25 ve 26-40 yaş grubunda izlenen malign patoloji sayısının benignenden fazla olması, ancak bu durumun 41-60 yaş arasında tersine dönmesi, malignite ve yaş öngörüsü arasında yapılacak bir kestirimin bu iki grup arasında olacağını düşündürdü. Ayrıca literatürde de 45 yaş altında olmanın malignite için bir risk faktörü olduğunu vurgulayan çalışmalar da dikkate alındı (114, 125). Bu verilerden hareketle, 45 yaşın kestirim olacağı şekilde tekrarlanan ki-kare analizinde olguların 160'ının 45 yaş altında, 204'ünü ise 45 yaş ve üstünde olduğu görüldü. 45 yaş altında 88 (%55) olgu malign, 72 (%45) olgu benign patoloji tanısı aldı. 45 yaş üstünde 77 (%27,7) olgu malign, 127 (%62,3) olgu benign tanısı aldı. FN sitolojili nodüllerin malign olma olasılığı 45 yaş altındaki olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Literatürde nodül boyutu ve malignite riski ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Tuttle ve ark. 4 cm'den büyük tümör boyutunun malignite riski ile ilişkili olduğunu

bildirmişlerdir (126). Schlinkert ve ark. ise foliküler neoplazmda malignite riskinin daha büyük tümörlerde daha yüksek olduğunu vurgulamıştır (125). Başka bir çalışmada tümör boyutunun 2,1 cm'den büyük olmasının malignite riskini arttırdığı gösterilmiştir (127). Lee KH ve ark. çalışmasında tümör boyutunun (>2,5cm) ve malignite düşündürülen USG bulgularının belirleyici faktörler olduğunu öne sürerken (128), Lee SH ve ark. sadece yüksek TG düzeylerinin ve USG'de kalsifikasyon varlığının anlamlı prediktif faktörler olduğunu ortaya koymuştur (112). Genel olarak maligniteyi öngörmede nodül boyutu da dahil olmak üzere klinik özelliklerin yararlılığı konusunda tartışmalar mevcuttur. Bir görüşe göre, daha büyük nodüllerde PTC riskinin azalmasına kıyasla, nodül boyutu arttıkça FTC riski artmaktadır (129).

Son çalışmalar, tiroidin FN'sinde nodül boyutunun malign potansiyeli öngördüğünü ileri sürmektedir (130). Bu durum, artan malignite riski nedeniyle 4 cm'den büyük foliküler lezyonlar için TT'i öneren Amerikan Tiroid Birliği kılavuzlarıyla da uyumludur (40). Bu verilerin aksine nodül boyutu açısından benign ve malign gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (112). Bu durumun aksini iddia eden, nodül boyutunun artışı ile malignite oranı arasında bir ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır (131). Bizim çalışmamızda nodül boyutu ve malignite arasındaki ilişkiye bakıldığında, 2 cm ve altındaki nodüllerin sıklıkla benign olduğu, 2-4 cm arası nodüllerde ve 4 cm ve üstü nodüllerde malignite oranlarının daha fazla olduğu görüldü. Bu bulgularımız literatürdeki birçok çalışma ile paralel sonuçlara sahiptir. Nodül boyutları ve malignite riski arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda farklı sonuçların alınmasının nedeni; farklı çalışma popülasyonu ve kriterlerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Nodül boyutu ile malignite riskinin orantılı olmadığını savunan yazarlara göre; malign tiroid nodüllerinin, özellikle farklılaşmamış tiplerinin, benign lezyonlara göre daha hızlı büyüme olasılığı olmasıdır. Bununla birlikte, şüpheli veya malign bir TİAB'ne sahip olma olasılıkları da daha yüksektir ve bu nedenle cerrahiye daha erken gönderilirler. Aksine, benign nodüller ameliyata kadar olan süreçte daha uzun süre takip edilmektedir ve bu süreçte nodüller de büyüebilmektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, nodül boyutunun artışı ile malignite riskinin artışının orantılı olduğunu savunan yazarlara göre ise TİAB'de 4 cm üzerinde yalancı negatiflik oranı artmaktadır (129).

Çalışmamızda TG düzeylerine ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki halen tartışma konusudur (132, 133). FN ve Hurtle hücreli neoplaziyi birlikte inceleyen Rago ve ark. ile Pu ve ark.'nın çalışmaları, malignitenin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olmadığını göstermiştir

(116, 143). Bu çalışmaların aksine, Zhang ve ark., Hashimoto tiroiditi ile PTC riski arasında anlamlı derecede ilişkili bulunduğunu ve erkek Hashimoto tiroiditli hastalarında PTC insidansının çok daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür (135). Çalışmamızda yer alan 33 Hashimoto tiroiditli hastasının hepsine TT uygulandı. Hastaların 19'u Grup 1, 14'ü Grup 2'de yer aldı. Bu hastalarda malignite sıklığı %42 olarak, genel malignite oranı ile uyumlu şekilde görüldü. Hashimoto tiroiditinin FN'li nodüllerde malignite riskini arttırmadığı görüldü.

Son zamanlarda tiroid nodüllerinin tanısı için BRAF, RAS, RET-PTC veya PAX8-PPAR γ mutasyonları gibi moleküler biyobelirteçler araştırılmaktadır. BRAF mutasyonu PTC'lerinde %83'üne varan oranda gözlenirken (136-138), NRAS mutasyonu ise FN'de yaygın olarak bulunmaktadır (139). Yapılan bir çalışmada hastaların %22,3'ünde NRAS mutasyonu gözlenmiş ve malign gruptaki hastalarda NRAS mutasyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir (%13,8 vs. %30,4, p=0,013). Ayrıca aynı çalışmada çok değişkenli analizde NRAS mutasyonunun malignite tanısı için de bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (113). Benzer şekilde; Bae ve ark. NRAS mutasyonunda genel malignite oranının mutasyon olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (140). Ayrıca yapılan birçok çalışma, galektin-3, HBME1 ve sitokeratin-19 gibi immünohistolojik belirteçlerin, nodüllerdeki benign vakaları malign vakalardan ayırmada ameliyat öncesi duyarlılığı/özgüllüğü iyileştirme yeteneğini göstermiştir. Bununla birlikte, operatöre bağımlı yapıları, analitik yöntemlerdeki farklılıklar ve foliküler adenomlar ile diferansiye tiroid karsinomları arasındaki örtüşme gibi çeşitli nedenlerden dolayı klinik uygulamada geniş çapta kabul görmemişlerdir (141,142). Bizim çalışmamızda moleküler ve immünohistokimyasal belirteçler ile ilgili bir veri bulunmadığından dolayı mevcut belirteçlerin prediktif etkileri ile ilgili bir sonuç elde edemedik.

Najafian ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, benign ve malign foliküler tiroid nodüllerinin bazı sunum özellikleri açısından farklılık gösterebilmesine rağmen, malign foliküler tiroid lezyonu için bağımsız preoperatif değişkenlerin, erkek cinsiyet, pozitif aile öyküsü, tiroid kanseri öyküsü ve baş ve boyun radyasyon öyküsü olduğunu ortaya konmuştur (114). Tersine, hasta yaşının 45 üstünde olması, başvuru anında disfaji veya basınç hissi varlığı, nodülün 4 cm'den büyük olması, eşlik eden hipertiroidizm ve multinodüler guatr bulunması, benign foliküler tiroid lezyonunun preoperatif belirteçleri olarak öne çıkmıştır. Tüm klinik belirteçlerin doğru kombinasyonu, foliküler lezyonları olan hastalar için ameliyat öncesi karar vermede yardımcı olabilir. Çalışmamızda,

malignite görülen hastalar sıklıkla genç yaşta ve erkekti. İki santimetre ve üzeri boyuttaki lezyonlarda malignitenin arttığı görüldü. Hastaların başvuru şikayetleri açısından Grup 1 ve 2'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda, tiroid fonksiyon testlerindeki değişikliklerin benign ve malign gruplar arasında farklılık göstermediğini gözlemledik. Literatüre bakıldığında ise benign foliküler tiroid lezyonlarında hipertroidimin daha fazla olduğu gösterilmiştir (114). Hiperfonksiyone tiroid nodüllerinin sıcak nodül olma olasılığı daha yüksek olduğundan, böyle bir ilişkinin gözlemlenmesi şaşırtıcı değildir (143).

Son zamanlarda, bir gen ekspresyon sınıflandırıcısının (Afirma) foliküler lezyonlardaki benign ve malign nodülleri ayırt etmede oldukça faydalı olduğu bulunmuştur. Bu gen ekspresyonu sınıflandırıcısının hem önemi belirsiz lezyonlar hem de FN için %90 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. FN için özgüllük ve negatif öngörü değeri sırasıyla %49 ve %94'tür (144). Ancak yukarıda da belirtildiği gibi bu testlere erişim çoğu kez maliyet sınırlamaları nedeniyle mümkün olmamaktadır. Bu durum da, çalışmamızın konusunda olduğu gibi, bu moleküler testlerin yerine geçebilecek diğer belirteçlerin arayışını doğurmaktadır.

Literatür verilerine göre FN tanılarının artması, daha fazla tiroid cerrahisi işleminin yapılmasına yol açmış, bu da FN ile ilişkili malignite oranının (MR) görece düşük (%10-40) olduğunu ortaya koymuştur (9,107,128). Ayrıca ne preoperatif USG özellikleri ne moleküler belirteçler ne de intraoperatif patoloji konsültasyonu maligniteyi öngörmede yeteri duyarlılığa sahip olamamaktadır (145). Bir tarafta aşırı cerrahi girişime bağlı ilaç kullanım gerekliliği ve cerrahi komplikasyon risklerinde artışa yol açan TT, diğer tarafta ise ilaç kullanım gerekliliğinin olmayacağı veya düşük ilaç dozları ile yetinilebileceği, daha az cerrahi komplikasyon riskini içeren ancak bazen tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasını gerektirebilecek HT, cerrahi tedavi seçeneğinin iki uç noktasını oluşturmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmaya rağmen, yönetim kılavuzları tartışmalıdır; endokrin cerrahları ve boyun cerrahları, rutin TT destekleyenler ve karşı çıkanlar olarak bölünmüştür. Ayrıca, FN için cerrahi tedavi seçenekleri kurumlar arasında ve hatta aynı kurumdaki cerrahlar arasında bile farklılık göstermektedir. Mevcut kanıtlar gereksiz tanısal cerrahi önlemek için FN saptanan hastaların, ameliyat öncesi daha iyi değerlendirilmesi gerektiğini doğrulamaktadır.

Literatürdeki malignite oranlarındaki farklılıklar, bize, hastalığın biyolojik davranış modelinin coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterebildiğini düşündürmektedir. Hastalara ait demografik, klinik ve radyolojik prediktif risk faktörleri, çalışmalarda farklı sonuçları

ortaya koymaktadır. Günümüzde FN için önerilen moleküler testlerin kullanımı sınırlıdır. Hem maliyet açısından hem de kurumsal erişimde yaşanan sorunlar nedeni ile bu testler henüz rutin kullanıma girmemiştir. Ayrıca ameliyat sırasında kullanılan donmuş kesit patoloji incelemeleri ve tedavi stratejilerinin buna göre belirlenmesi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Tüm bu veriler doğrultusunda FN hastalarına uygulanacak cerrahi tipinin seçiminde birçok faktör göz önüne alınmalıdır. Malignite riskinin görece düşük olduğu FN olgularında TT'nin aşırı tedavi olabileceği, öte yandan, olası risk faktörlerini göz ardı ederek yapılacak HT'nin ek cerrahi girişimlere yol açarak maliyeti ve cerrahi komplikasyonları arttırabileceği unutulmamalıdır. FN hastalarında daha konservatif bir cerrahi yaklaşım önerilse de, gereksiz tanısal cerrahi ameliyatların sayısını azaltmaya, preoperatif tanı doğruluğu arttırmaya yönelik, çok merkezli ve çok değişkenli analize dayalı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarına göre, FN olgularında erkeklerde, 2 cm ve üzerindeki nodüllerde ve genç yaşlarda malignite riski artmaktadır. Bizim verilerimize göre FN'de malignite riski %45,3'dür. Ayrıca FN tanılı hedef nodül dışında insidental tiroid kanseri oranı %37,9 olarak bulunmuştur. Bu oranlar literatürdeki verilerden fazladır ve bunun nedeni, olasılıkla bölgemizdeki tiroid kanser sıklığının fazla olmasıdır. Aynı zamanda eşlik eden Hashimoto hastalığı varlığı, USG incelemelerinde çoklu nodül saptanması, hastaların bir kısmında tiroid kanser öyküsünün olması, cerrahi seçimimizde TT'nin daha sık tercih edilmesine neden olmuştur. Ancak, bize TT yaptıran bu değişkenlerin de FN'de malignite riskini arttırmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation multicenter retrospective study. *Radiology*, 2008; 247: 762-70.
2. Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. TEMD, Tiroid Çalışma Grubu, 2020.
3. Castro MR, Gharib H. Thyroid disorders. Thyroid nodules. In: Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW. *Evidence-based Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williamsand Wilkins Co, 2003:39-73.
4. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-65.
5. Syed ZA, Zubair WB, Beatrix CP, Fernando CS, Philippe V, Paul AV. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2023; 33(9):1039-1044.
6. Seiberling KA, Dutra JC, Gunn J. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules performed in the office. *Laryngoscope*, 2008; 118:228-31.
7. Mikosch P, Gallowitsch H, Kresnik E, et al. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an endemic goitre area. *Eur J Nucl Med*, 2000; 27:62-9.
8. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, et al. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg*, 2002; 235:656.
9. Smith J, Cheifetz RE, Schneidereit N, Berean K, Thomson T. Can cytology accurately predict benign follicular nodules? *Am. J. Surg.* 2005; 189(5):592-595.
10. DeMay RM. Follicular lesions of the thyroid: W(h)ither follicular carcinoma? *Am J Clin Pathol*, 2000; 114:681-3.
11. LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular-patterned tumors of the thyroid: the battle of benign vs. malignant vs. so-called uncertain. *Endocr Pathol*, 2011; 22:184-9.
12. Erbil Y. Tiroid Nodüllerine ve Tiroid Kanserlerine Cerrahi Yaklaşım. In: ErdoğanMF. *Tiroid Bülteni* 3 rd. Istanbul: Deha Ozalit, 2009:6-7.
13. Maddox PR, Wheeler MH. Approach to the thyroid nodules. In: Clark OH, Quan-Yang Duh. *Textbook of endocrine surgery*. ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2005: 85-92.
14. Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, et al. Reoperative surgery for thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg*, 2007; 392:685- 691.
15. Bender Ö, Yüney E, Çapar H, et al. Total tiroidektomi deneyimlerimiz. *Edokrin Diyalog*, 2004; 1:15-18.
16. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg*, 2001; 25:307-310.
17. Giles Y, Boztepe H, Terzioğlu T, Tezel Man S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg*, 2004; 139:179-182.
18. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg*, 2002; 26:1468-71.
19. Erbil Y, Barbaros U, Salmaslıoğlu A, et al. Effect of thyroid gland volume in preoperative detection of suspected malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *Arch Surg*, 2008; 143: 558-63.

20. Borley, Neil R et al. Gray's Anatomy. 40th ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, 2008.
21. Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. e-Medicine Specialities, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology. 2010. emedicine.medscape.com.
22. Collins P. Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al., editors. Gray's Anatomy. 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999:176.
23. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008: 10:299-301.
24. Gauger G, Leigh WD, Norm P. Incidence and Importance Of The Tubercle Of Zuckerkandl In Thyroid Surgery. The European Journal of Surgery, 2001; 167(4):249-254.
25. Antony L. Mescher Junqueira Basic Histology Text and Atlas 978-0-07-182270-5 (14. baskıdan Türkçe Çeviri, Çev Ed. Solakoğlu S, Erdoğan A, Serdar Mutlu H.)
26. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. Vitam Horm. 2018; 106:19-44.
27. Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. Biochim Biophys Acta. 2013; 1830(7):3965-73.
28. Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32(1):17-25.
29. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012; 122(9):3035-43.
30. Dorion D. Thyroid Anatomy: Overview, Structure, Fascia and Ligament. Reference. Medscape.com, 2017.
31. Schumacher GH, Aumüller G. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi (7. baskıdan Türkçe çeviri, Çev. Ed. Akkın SM, Marur T). İstanbul: Deomed, 2010:159-160.
32. Naidoo D, Boon JM, Mieny CJ., Becker PJ, van Schoor AN. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. Clin Anat, 2007; 20:516-20.
33. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. İnsan Anatomisi Fotoğraflı Disseksiyon Atlası (Çev. Akkın SM). İstanbul: Deomed, 2009:175.
34. Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, 2019:1523-1525.
35. Moreau S, Gouillet de Ruyg M, Babin E, Salame E, Delmas P, Valdazo A. The recurrent laryngeal nerve: related vascular anatomy. Laryngoscope, 1998; 108(9):1351-3.
36. Beneragama T, Serpell JW. Extralaryngeal bifurcation of the recurrent laryngeal nerve: a common variation. ANZ. J Surg. 2006; 76(10):928-31.
37. Katz AD. Extralaryngeal division of the recurrent laryngeal nerve. Report on 400 patients and the 721 nerves measured. Am J Surg. 1986; 152(4):407-10.
38. Skandalakis JE, Droulias C, Harlaftis N, et al. The recurrent laryngeal nerve. Am Surg, 1976; 42:629-34.
39. Gravante G, Delogu D, Rizzello A, Filingeri V. The Zuckerkandl tubercle. Am J Surg, 2007; 193:484-5.

40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL and Tuttle RM: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009; 19:1167-1214.
41. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*, 2003; 67(3):559-66.
42. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*, 2012; 96(2):329-49.
43. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist*, 2008; 13(2):105-12.
44. Miller MC. The patient with a thyroid nodule. *Med Clin North Am*, 2010; 94(5):1003-1015.
45. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*, 1968; 69:537-40.
46. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol*, 1977; 7:481-93.
47. Angell TE, Maurer R, Wang Z, et al. A cohort analysis of clinical and ultrasound variables predicting cancer risk in 20 001 consecutive thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019; 104:5665-72.
48. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39:699-706.
49. Smith PW, Salomone LJ, Hanks JB. Thyroid. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(Eds), *Sabiston Textbook of Surgery (19th ed.)*. Canada, Elsevier, 2012: 899-904.
50. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017; 24:332-36.
51. Alexander EK, Doherty G, Barletta J. Management of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022; 10:540-48.
52. Jiang H, Tian Y, Yan W, et al. The prevalence of thyroid nodules and an analysis of related lifestyle factors in Beijing communities. *Int J Environ Res Public Health*, 2016; 13:442.
53. Aldrink JH, Adler B, Haines J, et al. Şanlı hidrosefalinin tedavisi için tanısal baş ve boyun radyasyonuna maruz kalan hastalarda önemli bir tiroid nodülü gelişme riski vardır. *Pediatr Surg Int*. 2016; 32(6):565-569.
54. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, et al. Çocuklar ve ergenler olarak Çernobil serpintisine maruz kalan Belarus sakinlerinde tiroid nodülü riski. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(7):2207-2217.
55. Land CE, Kwon D, Hoffman FO, et al. Radyoaktif serpintiye maruz kaldıktan sonra ultrasonla tespit edilen tiroid nodülleri için doz yanıtındaki paylaşılan ve paylaşılmayan dozimetrik belirsizliklerin açıklanması. *Radyatör Arş*, 2015; 183(2):159-173.
56. Huğken BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2016; 26(1):1-133.
57. Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. *Am Fam Physician*. 2002; 66(5):831-838.
58. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum Calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92:450-5.

59. Silverman PM, Newman GE, Korobkin M, Workman JB, Moore AV, Coleman RE. Computed tomography in the evaluation of thyroid disease. *Am J Roentgenol* 1984; 142:897-902.
60. Butch RJ, Simeone JF, Mueller PR. Thyroid and parathyroid ultrasonography. *Radiologic clinics of North America*, 1985; 23(1):57-71.
61. Leopold GR. Ultrasonography of superficially located structures. *Radiologic clinics of North America*, 1980; 18(1):161-173.
62. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2022; 10: 533-39
63. Grant EG. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *Journal of the American College of Radiology*, 2015; 12(12):1272-79.
64. Ren J. A Taller-Than-Wide Shape Is a Good Predictor of Papillary Thyroid Carcinoma in Small Solid Nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2015; 34(1):19-26.
65. Angell TE, Vyas CM, Medici M, et al. Differential growth rates of benign vs. malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017; 102:4642-47.
66. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, Dekker A. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *Journal of clinical ultrasound. JCU*. 1980; 8(2):129-132.
67. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EUTIRADS. *Eur Thyroid J*, 2017; 6(5):225-37.
68. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2005; 735-70.65.
69. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiologic clinics of North America*. 1992; 30(5):941-954.
70. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:1941-6.
71. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99:1253-63.
72. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21.
73. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8:283-9.
74. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *The American journal of medicine*. 1995; 99:642-650.
75. Carty SE, Otori NP, Hilko DA, et al. The clinical utility of molecular testing in the management of thyroid follicular neoplasms (Bethesda IV nodules). *Ann Surg*. 2020; 272:621-627.
76. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine Needle Aspiration Biopsy in the Management of Thyroid Nodules. *The Endocrinologist*. 1991; 1:194-202.

77. Ferreira MA, Gerhard R, Schmitt F. Analysis of nondiagnostic results in a large series of thyroid fine-needle aspiration cytology performed over 9 years in a single center. *Acta Cytol.* 2014; 58:229-234.
78. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of internal medicine.* 1993; 118:282-289.
79. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer.* 1989; 63:718-725.
80. Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol,* 2011; 55:544-548.
81. Souteiro P, Polónia A, Eloy C. Repeating thyroid fine-needle aspiration before 3 months may render increased nondiagnostic results. *Clin Endocrinol,* 2019; 91:899-900.
82. Lee HY, Baek JH, Yoo H, et al. Repeat fine-needle aspiration biopsy within a short interval does not increase the atypical cytologic results for thyroid nodules with previously nondiagnostic results. *Acta Cytol,* 2014; 58:330-334.
83. Almquist M, Bergenfelz A. Tiroit nodüllerine yaklaşım. İşgör A, Uludağ M, editörler. *Tiroit.* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013:241-48.
84. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol,* 2022; 33:27-63.
85. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, ve ark. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med,* 2003; 138(4):315-8.
86. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid,* 2004; 14(1):35-41.
87. Valcavi R, Frasoldati A, Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract,* 2004; 10(3):269-75.
88. Glass RE, Levy JJ, Motanagh SA, Vaickus LJ, Liu X. Atypia of undetermined significance in thyroid cytology: nuclear atypia and architectural atypia are associated with different molecular alterations and risks of malignancy. *Cancer Cytopathol,* 2021; 129:966-972.
89. Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of 'atypia of undetermined significance.' *Acta Cytol.* 2011; 55:518-525.
90. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Usefulness of diagnostic qualifiers for thyroid fine-needle aspirations with atypia of undetermined significance. *Am J Clin Pathol,* 2011; 136:572-577.
91. Cherella CE, Hollowell ML, Smith JR, et al. Subtype of atypia on cytology and risk of malignancy in pediatric thyroid nodules. *Cancer Cytopathol,* 2022; 130:330-335.
92. Nassar A, Reynolds JP, Kerr SE, Jenkins SM, Lackore KA, Bernet V. Survey of cytopathologists and cytotechnologists for the clinical impact of the use of atypia or follicular lesion of undetermined significance. *Cytojournal,* 2015; 12:14.
93. Bongiovanni M, Spitale, A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica,* 2012; 56(4):333-339.
94. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer.* 2009;117(3):195-202
95. Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, Barletta JA. Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists. *Cancer Cytopathol,* 2016; 124:767-772.

96. Strickland KC, Howitt BE, Barletta JA, Cibas ES, Krane JF. Suggesting the cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a retrospective analysis of atypical and suspicious nodules. *Cancer Cytopathol*, 2018; 126: 86-93.
97. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*, 1997; 126:226-31.
98. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39:699-706.
99. Lin JD, Chao TC, Huang BY, et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*, 2005; 15:708-17.
100. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, et al. Thyroid palpation versus high resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med*, 1998; 17:487-96.
101. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, Serraino D, Buzzoni C, Busco S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer*, 2018; 94:6-15.
102. Horn-Ross PL, Lichtensztajn DY, Clarke CA, Dosiou C, Oakley-Girvan I, Reynolds P, et al. Continued rapid increase in thyroid cancer incidence in California: trends by patient, tumor and neighborhood characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014; 23:1067-79.
103. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med*, 2004; 351:1764-71.
104. Su DH, Liao KM, Hsiao YL, et al. Determining when to operate on patients with Hashimoto's thyroiditis with nodular lesions: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Acta Cytol*, 2004; 48:622-9.
105. Scwab GM, Staerkel GA, Shapiro SE, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg*, 2003; 186:702-9.
106. Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. *Adv Anat Pathol*, 2012; 19:313-19.
107. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 2017; 27:1341-46.
108. Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm: predictive value of clinical and ultrasonographic features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 134:1312-1315.
109. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ. Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with Ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2013; 201:854-860.
110. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Otori NP, Carty SE, Yim JH: The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007; 142:837-844.
111. Kiernan CM, Solorzano CC. Bethesda Category III, IV and V. Thyroid Nodules Can nodule size help predict malignancy? *J Am Coll Surg*, 2017; 1072-7515.
112. Lee SH, Baek JS, Lee JY, Lim JA, Cho SY, Lee TH, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Endocr Pathol*, 2013; 24:177-83.
113. Kim K, Jung CK, Lim DJ, Bae JS, Kim JS. Clinical and pathologic features for predicting malignancy in thyroid follicular neoplasms. *Gland Surg*, 2021; 10(1):50-58.

114. Najafian A, Olson MT, Schneider EB, Zeiger MA. Clinical Presentation of Patients with a Thyroid Follicular Neoplasm: Are there Preoperative Predictors of Malignancy? *Ann Surg Oncol*, 2015; 22:3007-3013.
115. Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW, Henrichsen TL, Hay ID, Mandrekar JN. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; 194(1):44-54.
116. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007; 66(1):13-20.
117. Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid*, 2000; 10(8):709-12.
118. Yim JH, Kim EY, Kim WG, et al. Postoperative findings of the cytological diagnosis of follicular neoplasm or Hürthle cell neoplasm and the risk of malignancy. *Endocrinol Metabol*, 2010; 25:316-20.
119. Özdemir A, Uyan M, Kalcan S, Çolakoğlu MK, Pergel A. Malignancy rates and risk factors in Bethesda category IV thyroid nodules: Is lobectomy enough in an endemic region? *J Exp Clin Med*, 2022; 39(3):749-754.
120. Conzo G, Giorgio CP, Gambardella C, et al. Controversies in the surgical management of thyroid follicular neoplasms. Retrospective analysis of 721 patients. *International Journal of Surgery*, 2014; 12:29-34
121. Seong Hyeon Lee, Jeong Su Baek, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm, *Endocr. Pathol*, 2013; 24(4):177-183.
122. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, et al. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid*, 2001; 11:271-7.
123. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, et al. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*, 2002; 26:41.
124. Davis NL, Gordon M, Germann E, et al. Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. *Am J Surg*, 1991; 161:567-9.
125. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is “suspicious for follicular neoplasm.” *Mayo Clin Proc*. 1997; 72(10):913-6.
126. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid*, 1998; 8:377-83.
127. Yang GC, Goldberg JD, Ye PX. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr Pract*, 2003; 9:510-6.
128. Lee KH, Shin JH, Ko ES, Hahn SY, Kim JS, Kim JH, et al. Predictive factors of malignancy in patients with cytologically suspicious for Hurthle cell neoplasm of thyroid nodules. *Int J Surg*, 2013; 11:898-902.
129. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Barletta J, Cho N, Gawande A, Ruan D, Moore FD, Jr., Pou K, Larsen PR and Alexander EK: Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98:564-570.
130. Ho TW, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. *Am J Surg*, 2011; 201:570-574.

131. Ibrahim YH, Mohammed SE, Deniwar A, Eldin S, et al. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy in follicular neoplasm. *Anticancer Res*, 2015; 35(3):1635-9.
132. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid*, 2010; 20(6):601-606.
133. Konturek A, Barczynski M, Wierzbowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimotothyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*, 2013; 398(3):389-394.
134. Pu RT, Yang J, Wasserman PG, Bhuiya T, Griffith KA, Michael CW. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn Cytopathol*, 2006; 34(5):330-334.
135. Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014; 140(6):1021-1026.
136. Kim TY, Kim WB, Song JY, et al. The BRAFV600E mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocr*, 2005; 63:588-93.
137. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*, 2003; 22:6455.
138. Cho U, Oh WJ, Bae JS, et al. Clinicopathological features of rare BRAF mutations in Korean thyroid cancer patients. *J Korean Med Sci*, 2014; 29:1054-60.
139. Liu RT, Hou CY, You HL, et al. Selective occurrence of ras mutations in benign and malignant thyroid follicular neoplasms in Taiwan. *Thyroid*, 2004; 14:616-21.
140. Bae JS, Choi SK, Jeon S, et al. Impact of NRAS mutations on the diagnosis of follicular neoplasm of the thyroid. *Int J Endocrinol*, 2014; 1:289-834.
141. Parikh PP, Allan BJ, Lew JI. Surgeon-performed ultrasound predictors of malignancy in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *J Surg Res*, 2013; 184:247-252.
142. Williams MD, Suliburk JW, Staerkel GA, Busaidy NL, Clayman GL, Evans DB, Perrier ND. Clinical significance of distinguishing between follicular lesion and follicular neoplasm in thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16:3146-3153.
143. David E, Rosen IB, Bain J, James J, Kirsh JC. Management of the hot thyroid nodule. *Am J Surg*, 1995; 170(5):481-3.
144. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*, 2012; 367:705-715.
145. Mc Henry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer, *Am. J. Surg.* 1996; 172(6):658-661.