

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TİROİDDE NODÜL NEDENİYLE OPERE OLAN HASTALARDA
MCGILL TİROİD NODÜL SKORU'NUN (MTNS)
UYGULANABİLİRLİĞİNİN PAPİLLER TİROİD KANSERİ OLAN
VE OLMAYAN HASTALAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILARAK
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. YİĞİT KELEŞOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. BÜLENT AYTAÇ

ANKARA
ARALIK 2017

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TİROİDDE NODÜL NEDENİYLE OPERE OLAN HASTALARDA
MCGILL TİROİD NODÜL SKORU'NUN (MTNS)
UYGULANABİLİRLİĞİNİN PAPİLLER TİROİD KANSERİ OLAN
VE OLMAYAN HASTALAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILARAK
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. YİĞİT KELEŞOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. BÜLENT AYTAÇ

ANKARA
ARALIK 2017

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	YİĞİT KELEŞOĞLU
Baba Adı	ALİ ERHAN
Doğum Yeri/Tarihi	KAYSERİ 31.10.1987
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2011 / 2011-016
Mezun Olduğu Fakülte	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GAZİ ÜNİVERSİTESİ GENEL CERRAHİ
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: 20 Ocak 2018 tarihinde görevi sona erecek olan Araştırma Görevlisi Dr. Yiğit KELEŞOĞLU'nun "Tiroidde Nodül Nedeniyle Opere Olan Hastalarda McGill Tiroid Nodül Skoru'nun (MTNS) Uygulanabilirliğinin Papiller Tiroid Kanseri Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Karşılaştırılarak Araştırılması" uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof.Dr.Bülent AYTAÇ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı
(Tez Danışmanı)

ÜYE
Prof.DR.Ahmet KARAMERCAN
Genel Cerrahi AD öğretim üyesi

ÜYE
Prof.Dr.Mehmet Ali AKKUŞ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi AD öğretim üyesi

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Anabilim Dalında eğitimim sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Prof. Dr. A.Bülent AYTAÇ'a;

Cerrahi eğitimim boyunca benden ilgilerini esirgemeyen, bilgilerinden faydalandığım, becerilerini örnek aldığım, her koşulda etik kuralları önde tutan, meseleli incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri olan saygı değer hocalarıma;

Gece gündüz ayırt etmeksizin, mesleki alanda da sosyal alanda da abiliklerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım ve abilerim Öğr. Gör. Dr.Hasan BOSTANCI ve Öğr. Gör. Dr. Kürşat DİKMEN'e;

Asistanlık hayatım boyunca her birinden küçük-büyük ayrı şeyler öğrendiğim, belki ailemden bile fazla gördüğüm, vakit geçirdiğim, asistanlık hayatıma güzel anılar katan, cerrahi gibi bir branşta zorluklara rağmen devam etmemi sağlayan, yeni büyük ailemin abileri, ablaları, kardeşleri: Dr. Harun Karabacak, Dr. Emre Karaahmetli, Dr. Ramazan Kozan, Dr. Orhan Arslan, Dr. Mert Atak, Dr. Arzu Alkan, Dr. Mehmet Eren Yüksel, Dr. Alp Yıldız, Dr. Hüseyin Göbüt, Dr. Kevser Tavukcu, Dr. Selim Keçeoğlu, Dr. İlkin İsmayilov, Dr. Aydın Yavuz, Dr. Barış Turhan, Dr. Mahir Nasirov, Dr. Niyazi Ganbarlı, Dr. Engin Küçükdiler, Dr. Mircelil Seyidov, Dr. Çağrı Büyükkasap, Dr. İlker Ermiş, Dr. Gökay Çetinkaya, Dr. Saygın Altınar, Dr. Cihangir Emral, Dr. Hüseyin Bayhan, Dr. Mesut Yavaş, Dr. Ferhat Noori, Dr. Çağlar Şahin, Dr. Can Şahin, Dr. Emre Gülçek, Dr. Umut Emreol, Dr. Hakan Cem Yılmaz ve Dr. Furkan Aydoğdu'ya ;

Eğitim s¼recim boyunca beraber çalıştığımız, cerrahinin bir ekip işi olduğunu ¼đrenmemi sağlayan t¼m hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni aldığım her kararda destekleyen, arkamda duran, desteklerini her zaman hissettiğim, beni ben yapan değerleri kazanmamı sağlayan, haklarını hiçbir zaman ¼deyemeyeceđim annem, babam ve kardeşim Efe'ye;

En ¼nemlisi de bu zor s¼rete her daim yanımda olan, mesleki başarısına ve bilgisine hayran olduğum, hayattaki en ¼nemli varlığım, eşim Uzm. Dr. Mine Dağgez Keleşoğlu'na

Teřekk¼r Ederim.

Dr.Yiğit KELEşOğLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar VE GRAFİK DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Cerrahi Anatomi.....	3
2.2.1. Damarları	4
2.2.2. Lenfatik Sistemi.....	6
2.2.3. Sinirleri	7
2.2.4. Paratiroid Bez Anatomisi.....	8
2.3. Tiroid Fizyolojisi.....	8
2.4. Benign Tiroid Hastalıkları.....	12
2.5. Malign Tiroid Hastalıkları.....	18
2.6. Tiroid Patolojileri İle İlişkili Patolojik ve Radyolojik Özellikler	21

2.7. Cerrahi Teknik	27
2.8. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları	29
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

MTNS	: McGil Tiroid Nodül Skoru
USG	: Ultrasonografi
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
STA	: Superior Tiroid Arter
SLS	: Superior Laringeal Sinir
İTA	: İnförior Tiroid Arter
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
MIT	: Monoiodotirosin
DIT	: Diiyodotirosin
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
Tg	: Tiroglobulin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
PTU	: Propiltiourasil
RAI	: Radyoaktif İyot
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
CEA	: Karsino Embriyonik Antijen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. STA ve SLS'in eksternal dalının anatomik ilişkisi	4
Şekil 2. RLS ile İTA arasındaki anatomik ilişki	5
Şekil 3. Boyundaki lenf bezleri 7 bölgeye ayrılabilir.	6
Şekil 4. Tiroid Hormon Sentez Basamakları	11
Şekil 5. McGill Tiroid Nodül Skoru	26



TABLÖLAR VE GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1. Literatürde yer alan TİİAB sonuçları,malignite risk ve tedavi planı (Bethesda Sistemi) (ND: Nondiagnostik; AUS: Önemi belirsiz atipi; FN: Foliküler Neoplazm) ..	22
Tablo 2. Hastalara ait yaş, nodül boyutu ve MTNS’u verilerin dağılımı	34
Tablo 3. Hastalara ait cinsiyet verilerinin dağılımı.....	35
Tablo 4. Hastalara ait yaş, cinsiyet, nodül çapı, MTNS verilerinin benign ve malign gruplardaki dağılımı.....	36
Tablo 5. Nodül çapı subgruplarının demografik ve MTNS dağılımı	38
Tablo 6. MTNS’na göre cutoff 8.5 olacak şekilde benign ve malign hasta sayıları dağılımı	40
Grafik 1. Patoloji sonucu primer endpoint alınarak MTNS için cutoff belirlemek amacıyla yapılan ROC eğrisi	39

ÖZET

Tiroid nodülü ülkemizde hala önemli bir sağlık problemidir. Tiroidde nodülü olan hastalara yaklaşımda çeşitli algoritmalar kullanılmaktadır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi de tiroid nodüllü hastaya yaklaşımda önemli bir yöntem olarak bilinmektedir. Ancak %5-10 oranında da olsa yanlış sonuç verebilmektedir. Bu nedenle hastanın demografik özellikler, tiroid görüntülemesi ve patoloji sonucuyla korele olan 22 parametreden oluşan McGill Tiroid Nodül Skoru(MTNS) geliştirilmiştir. Literatürde çok fazla çalışma olmamasına rağmen, yapılan çalışmalar göstermiş ki McGill Tiroid Nodül Skoru, yüksek riskli hasta popülasyonunu belirlemede önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada da papiller tiroid kanseri tanısı alan ve kanser tanısı almayan hastalar karşılaştırılarak MTNS'nin uygulanabilirliğinin araştırılması planlanmıştır. Ocak 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında hastanemizde tiroidde nodül nedeniyle opere edilen hastalardan 70 tane benign nodüler hastalık tanısı almış hasta ve 70 tane papiller tiroid kanseri tanısı almış hasta randomize olarak seçildi. Hastaların kan testi sonuçları, görüntüleme tetkikleri, patoloji sonuçları gibi bilgilere hastanemizde kullanılan işletim sistemi ENLIL üzerinden ulaşıldı. Tüm hastaların MTNS'u hesaplandı. Benign gruptaki hastaların MTNS'u ortalama değeri 6 iken, malign grupta ortalama 12 olarak hesaplandı. McGill Tiroid Nodül Skoru için cutoff belirlemek amacıyla patoloji sonucu primer endpoint alınarak ROC analizi yapıldı. Cutoff değeri 8.5 olarak belirlendi. İstatistiksel analizler sonucu MTNS'nun sensitivitesi %82,8, spesifitesi %84.2 olarak hesaplandı. Tiroidde nodülü olan hastalara yaklaşımda, günümüzde ultrasonografi(USG) ve tiroidince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) gibi yöntemler tercih edilirken, TİİAB'nin yardımcı olamadığı olgularda yüksek riskli hastaları saptamak amacıyla klinik olarak McGill Tiroid Nodül Skoru güvenle uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, Nodül, Kanser, McGill Tiroid Nodül Skoru

SUMMARY

Applicability of McGill Thyroid Nodule Score through comparing two type of patients that have papillary thyroid cancer diagnosis and not have cancer diagnosis patients due to having nodule in their thyroid.

Thyroid nodules are still important health problem in our country. Various algorithms are used on treatment of patients who have nodule in their thyroid. Thyroid fine needle aspiration biopsy is one of the important approach of treatment on patients who have thyroid nodule. However, 5% to 10% of the results may be wrong on this approach. Because of this situation, McGill Thyroid Nodule Score (MTNS) has developed. MTNS consists of 22 parameters which are correlated with patient's demographic features, thyroid imaging tests and pathological result. Although there are not many research conducted in literature about this topic, committed researches have shown that McGill Thyroid Nodule Score has utmost importance on detecting highly risked patient population. Aim of this research is determining applicability of MTNS with making comparison between patients who have papillary thyroid cancer diagnosis and patients who have not cancer diagnosis. During January 2016- August 2017, 70 patients who have benign nodular disease diagnosis and another 70 patients who have papillary thyroid cancer diagnosis were selected randomly among patients who operated due to having nodule in their thyroid at our hospital. Patient's information such as blood test results, screening examinations and pathological results were collected through application "ENLIL" which is used in our hospital. All patient's MTNS were calculated. In benign group patients, median value of MTNS was 6. In malign group, median was 12. In order to determining cutoff of MTNS, pathological result has taken as primary endpoint and ROC analysis was executed. Cutoff value determined as 8,5.

According to statistical analyses result, sensitivity of MTNS was calculated 82,8% and specificity of MTNS was calculated 84,2%. Nowadays, ultrasonography (USG) and thyroid fine needle aspiration biopsy (TFNA) approaches are preferred on patients who have nodule in their thyroid. However, when TFNA approach is not sufficient in some cases, in order to detect highly risked patients, clinically McGill Thyroid Nodule Score can be applied.

Key Words: Thyroid, Nodule, Cancer, McGill Thyroid Nodule Score



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid bezinde nodül prevalansında artış olmasına rağmen bu nodüllerin büyük bir kısmı benign karakterdedir. Ultrasonografi ile tespit edilen nodüllerin %5-10'u maligndir (1). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) güvenli, cost-efektif ve yüksek doğruluk oranlarıyla tiroid nodülünün benign malign ayrımını yapmada cerrahlar tarafından sıkça tercih edilen bir yöntemdir (2-5). TİİAB, tiroid nodülünün natürü hakkında çok değerli bilgiler vermesine karşın, olguların %5'inde yanlış negatif sonuç verebilmektedir (6-7).

Malign tiroid nodüllerinin benign olarak sınıflandırılması gözönüne alındığında, operasyon gereken hastaları belirlemek amacıyla klinik olarak yüksek riskli hastaları saptamak önemli hale gelmektedir (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda McGill Tiroid Nodül Skor'unun klinik olarak yüksek riskli hasta popülasyonunu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. MTNS hastanın yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri, USG'de izlenen nodülün ekojenitesi(hipoekoik, izoekoik, hiperekoik olması), vaskülaritesinde artış olup olmaması, kalsifikasyon durumu, nodül boyutu gibi risk faktörlerini içeren ve patoloji sonucuyla korele 22 parametreden oluşan ve hastanın malignensi ihtimali için risk yüzdesini belirleyen bir skarlama sistemi olarak bildirilmiştir (9).

Multinodüler guatrda karsinom insidansı %5-10 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kuşkulu lezyonlar için cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir (10).

Papiller karsinom tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat sık görülür ve ortalama görülme yaşı 30-40'tır. Hastalar çoğunlukla

ötiroidtir. Boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitle ile presente olabilirler. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomlar genellikle ileri evre hastalıklar ilişkilidir. Tanı tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) ile konur. TİİAB ile kanser tanısı konulduktan sonra tam bir boyun ultrasonu ile çevre lenf nodları ve karşı tiroid lobunun metastaz açısından değerlendirilmelidir. Tanı anında uzak metastaz sık görülmemesine karşın yine de %20 olguda uzak metastaz izlenebilir.

Genel olarak papiller tiroid kanserli hastalarda prognoz 10 yıllık yaşam süresince %95'in üzerindedir. Kanıta dayalı tiroid kanser yönetiminde, cerrahi için kontraendikasyon yoksa, 1 cm'in üzerindeki primer kanserlerde totale yakın ya da total tiroidektomi önerilmektedir.

Bu çalışmada da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında tiroidde nodül nedeniyle opere edilen hastalar içinde papiller tiroid kanseri tanısı alan ve benign nodüler hastalık tanısı alan hastalar karşılaştırılarak MTNS'nin uygulanabilirliğinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Boynun ön bölümünde yerleşen bu beze tiroid adı, kalkana benzer yapısı nedeniyle verilmiştir(Yunanca; thyreoides). 16. ve 17. yüzyıllarda(yy) tiroid bezi anatomik olarak tanımlanmış ancak işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. 19. yy'a gelindiğinde tiroidin büyümesi (guatr) tanımlanmış ve tedavi için iyottan zengin olan deniz yosunu önerilmiştir. Ancak o yıllarda komplikasyonlar ve mortalitedeki yükseklik nedeniyle tiroid bezine yönelik cerrahi işlemlerden korkulmuştur.

19. yy'ın sonlarında iki cerrah, Theodor Billroth ve Emil Thedor Kocher gelişen cerrahi teknikleri yeni anestezi ve antisepsi yöntemleriyle harmanlayarak benign ve malign tiroid bezi hastalıklarında cerrahi tedaviyi etkili ve güvenli hale getirmişlerdir. Tiroid fizyolojindeki bu öncü rolü sebebiyle 1909'da Kocher Nobel Ödülü'nü almaya hak kazanmıştır.

20. yy da ise tiroid fizyolojisi, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroid bezi kanserleri ile ilgili bilgiler artmıştır. Görüntüleme tetkiklerindeki ilerlemeler, epidemiyoloji ve hatta yakın zamanda da minimal invaziv tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde günümüzde tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi hızlı, etkin, güvenli ve düşük morbititeyle yapılabılır hale gelmiştir.(11)

2.2. Cerrahi Anatomi

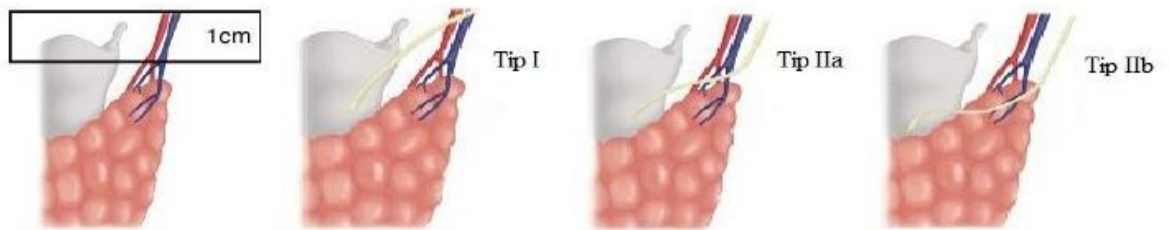
Tiroid bezi kahverengi renkte, sert kıvamlı ve strep (infrahyoid) kaslarının arkasında yer alan endokrin bir organdır. Tiroid bezinin normal ağırlığı ortalama 20 gram olmakla beraber, vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak ağırlığı değişmektedir. Tiroid iki lobdan oluşur ve krikoid kıkırdağın hemen altında yer alan isthmusla orta hatta birbirine bağlanır. Normalde tiroglosal kanal atrofiye gider veya fibröz band

halinde kalabilir. Ancak insanların %50'sinde bu kanalın distal ucu, tiroide bağlanan kısmı açık kalarak isthmusun üzerinde primidal lob olarak izlenebilir.

Tiroid bezi, gevşek bağ dokusu yapısındaki derin servikal fasyanın anterior ve posterior yaprakları ile sarılmıştır. Tiroid kapsülü, posteriorda Berry ligamanı (posterior süspansör ligaman) içine doğru kondanse olur. Tiroid bezini larengotrakeal komplekse bağlayan temel yapı Berry Ligamanı'dır. Berry ligamanının kaudalindeki tiroid bezinin posterolateral lobu 'Zuckermandl tüberkülü' olarak adlandırılır. Bu tüberküller 4. farengeal poştan gelişen ultimobranşial cisimcikler ile medial tiroid taslağının birleşim noktasında bulunan tiroid bezi kalınlaşmaları olup, rekürren larengeal sinir ile önemli bir komşuluğa sahiptir (12).

2.2.1. Damarları

Tiroid bezini besleyen iki major arter bulunur. Eksternal karotik arterin ilk dalı olan superior tiroid arter (STA), tiroid loblarının apeksinde ön ve arka dallara ayrılır. Superior larengeal sinirin (SLS) eksternal dalı ile STA arasında çeşitli varyasyonlar mevcuttur.



Şekil 1. STA ve SLS'in eksternal dalının anatomik ilişkisi (13)

SLS'in eksternal dalı STA ile olan ilişkisini belirlemede Cernea ve arkadaşları'nın belirlediği tanımlama kullanılmaktadır. Tip I'de SLS, STA'yı tiroid polünün üst

kenarının 1 cm üstünden çaprazlar. Tip II'de ise sinir, arteri tiroid polünün <1 cm üzerinden (Tip IIa) veya altından (Tip IIb) çaprazlar (Şekil 1) (13).

Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alan inferior tiroidal arter (İTA), karotis kılıfının posteriorunda boyundan yukarı doğru ilerleyerek tiroid loblarının orta kesiminden beze girer. İTA, rekürren laringeal sinir (RLS) ile yakın ilişkidir ve cerrahi sırasında çok dikkatli olunmalıdır. RLS ve İTA arasında da varyasyonlar mevcuttur. RLS, İTA'nın arkasında sağda %53 solda %69; dalları arasında sağda %7 solda %67; önünde sağda %37 solda %24 oranında seyreder (Şekil 2) (13).



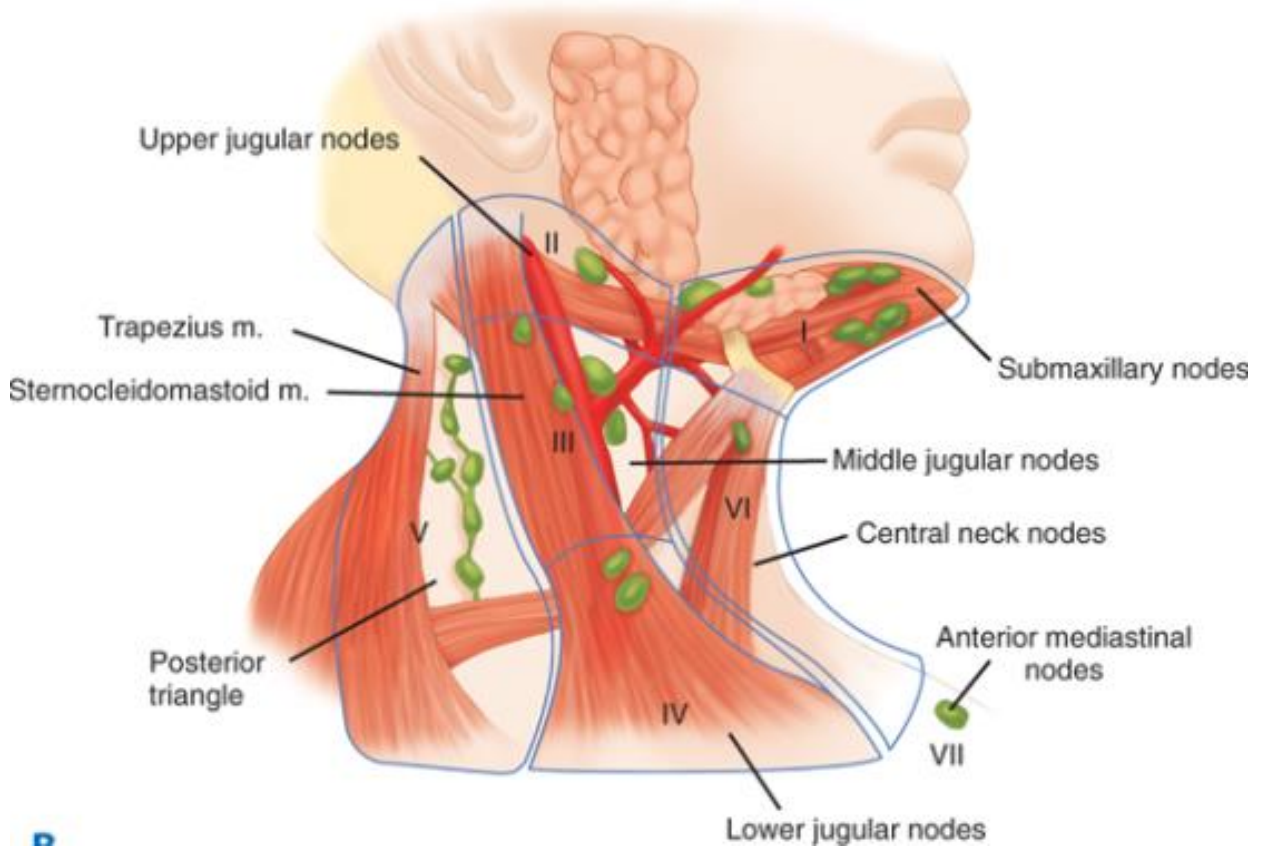
Şekil 2. RLS ile İTA arasındaki anatomik ilişki (13)

Tiroidea ima arteri doğrudan aortadan ya da % 1-4 oranında brakiosefalik arterden köken alır ve isthmus seviyesinden dokuya girer. Paratiroid bezlerinin kanlanması esas olarak inferior tiroid arterden olmaktadır (13).

Tiroid bezinin venöz drenajı, superior, orta ve inferior tiroid venler ile sağlanır. Superior tiroid venleri her iki tarafta STA'e eşlik eder ve direkt olarak veya fasiyal ven ile birlikte internal juguler vene boşalır. Orta tiroidal ven yaklaşık olarak %50 oranında bulunur ve kendisine eşlik eden bir arter olmaksızın direkt olarak internal juguler vene boşalır. Inferior tiroidal venler ise aşağıda kendi taraflarındaki brakiosefalik trunkusa dökülürler. Ayrıca trakeanın önünde anastomoz yaparak 'Pleksus Tiroideus İmpar' adı verilen bir venöz pleksus da oluşturabilirler (12).

2.2.2. Lenfatik Sistemi

Tiroid bezi yaygın bir lenfatik ağı sahiptir. Her iki tiroid lobuna istmus ile bağlı olan intraglandüler lenfatik damarlar; pretiroidal yapıları ve lenf bezlerini drene ederler. Pretrakeal, paratrakeal, özofageal, üst, orta, alt jugüler, peritiroidal, RLS, superior mediastinal, retrofarengeal olarak rejyonel lenf bezleri mevcuttur. Bu lenf bezleri 7 düzeyde sınıflandırılabilir (Şekil 3). İki karotis kılıfı arasında kalan bezler santral kompartman; damarların lateralinde kalanlar ise lateral kompartman olarak bilinirler. Tiroid kanserleri bu bölgelerden herhangi birine metastaz yapabilir. Santral bezlere metastaz olmaksızın lateral bezlere “skip” metastaz da görülebilmektedir (13).



Şekil 3. Boyundaki lenf bezleri 7 bölgeye ayrılabilir. (13)

2.2.3. Sinirleri

Sağ RLS vagustan sağ subklavyen arterle çaprazladığı yerden çıkar ve genellikle larinkse girmeden önce arterin arkasından geçer. Seyri sol RLS'ye göre daha obliktir. Sol RLS, vagusun arkus aortayla kesiştiği yerde vagustan çıkar. Ligamentum arteriosum çevresinde daire çizer ve medialde boynun yukarısına doğru trakeaözofageal sulkus boyunca ilerler. Sağ RLS %0.5-1 oranında nonrekürren olabilir. Nonrekürren sol RLS daha nadirdir. RLS seyri boyunca dallanabilir. Sinirlerin ve dallarının gözlenmesi için tiroid bezinin en lateral ve posterior bölümlerinin, Zuckerkanlı tuberkülünün krikoid kartilaj düzeyinde havalandırılması gerekir. Bireylerin %25'inde sinirin dalları Berry ligamanına çapraz geçebilir ve özellikle bu lokalizasyonda sinir yaralanmaya açıktır. RLS'ler krikotiroid kasın arkasından girerek larinkste sonlanır.

RLS'in anatomik olarak pek çok varyasyonu vardır. RLS trakeözefageal olukta sağda %64 solda 77; trakeanın yan yüzünde sağda %28 solda %17; trakea ön yüzüne yakın sağda %8 solda %6; tiroid parankimi içinde %4 seyredebilir (13). RLS krikoid kartilaja yakın lokalizasyonda larinkse girmeden 2 ya da 3 dala ayrılabilir; bu nedenle tiroidektomi sırasında dalların da korunması gerekir (13). Tiroidin üst 1/3 lokalizasyonunda RLS Berry ligamanı içine gömülü olabilir.

RLS'ler krikotiroid kas dışında ki bu kas eksternal laringeal sinirler tarafından inerve edilir; larinksin tüm intrinsik kaslarını inerve eder. Tek taraflı RLS hasarı aynı taraftaki vokal kordun paralizisine yol açar ve vokal kord paramedian pozisyonda veya abduksiyonda kalır. Paramedian pozisyonda normal ama zayıf bir ses varken; abduksiyonda seste kabalaşma ve yetersiz öksürük olur. Bilateral RLS hasarı ses kaybına ve hatta acil trakeostomi gerektirecek hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilir.

SLS kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hyoid kemik hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal, duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, epiglot ve larinksin duyuusal innervasyonunu sağlar. Eksternal dal inferior faringeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve superior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer; bu dal krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar (13).

Tiroid bezinin inervasyonu, superior ve orta servikal sempatik ganglionlardan gelen, sempatik lifler aracılığı ile olur. Lifler, kan damarları ile beraber tiroid bezine girer ve vazomotor fonksiyonları vardır. Parasempatik lifler, vagusdan çıkar ve laringeal sinirlerin dallan yoluyla tiroid bezine ulaşırlar (13).

2.2.4. Paratiroid Bez Anatomisi

Paratiroid bezleri oval şekilli sarı kahverengi renkte, büyüklükleri 5-7 mm, yaklaşık 35-40 mg ağırlığında ve genellikle 4 adettir. Yapılan otopsi çalışmalarında 4'ten az bez olma olasılığı %3 iken; 4'ten fazla bez olma olasılığı % 13 olarak bildirilmiştir ve en sık timusta bulunur. Paratiroid bezleri inferior tiroid arterin dallarından kanlanmalarının büyük çoğunluğunu sağlasalar da superior tiroid arterden gelen dallar da üst bezlerin %20'sine kan taşır.

2.3. Tiroid Fizyolojisi

a. İyot Metabolizması

Erişkin bir insanın ortalama günlük iyot gereksinimi 0,1 mg'dır. Günlük gerekli olan iyot, ekmek veya tuza katılan katkılardan ya da balık, süt, yumurta gibi besinlerden

alınabilir. İyot, mide ve jejunumda hızla iyodüre dönüşür ve kan dolaşımına geçer. İyodür, aktif transport ile tiroid folikül hücresine taşınır. Aslında, tiroid, vücudun içerdiği iyodun %90'dan fazlasını depolar ve plazma iyot kaybının da 1/3'ünden sorumludur. Geriye kalan plazma iyotu böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (14).

b. Tiroid Hormonunun Sentezi, Salgılanması ve Taşınması

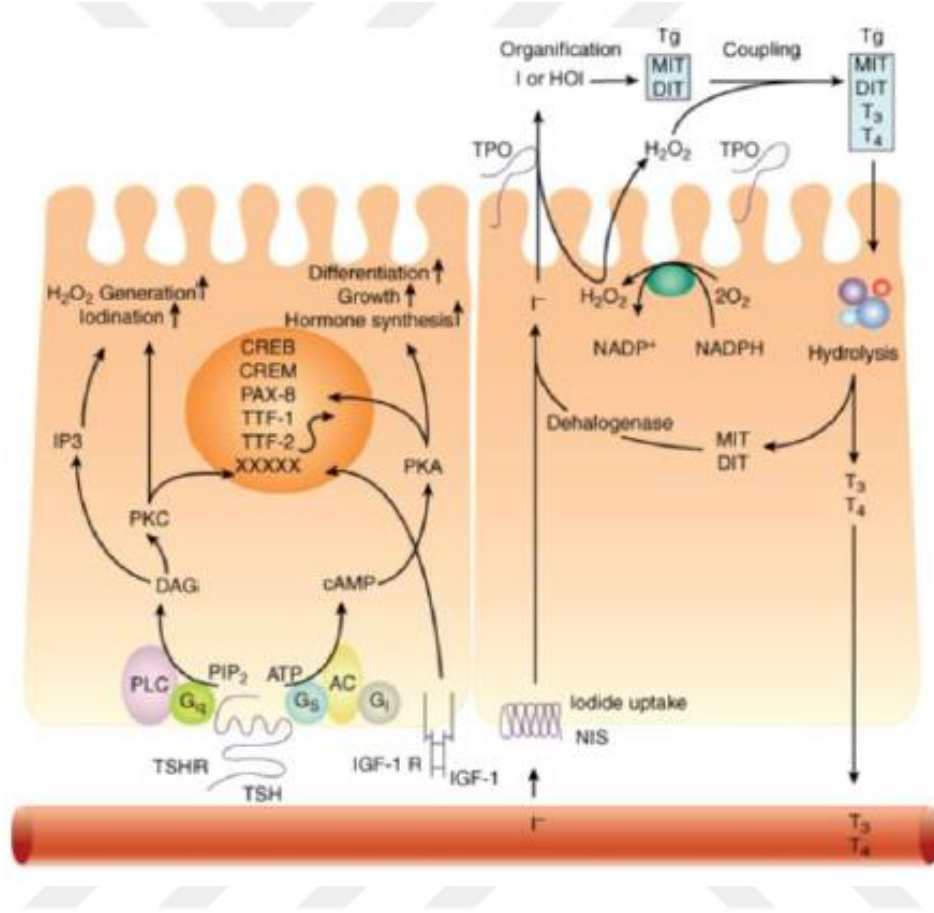
Tiroid hormonunun sentezi birkaç adımdan oluşmaktadır (14). İlk olarak iyodür bir intrinsik membran proteini olan Na^+/I^- simporterı (NIS) aracılığıyla bazal tiroisit membranı boyunca aktif transport ile hücre içine alınır. Daha sonra iyodür, iyota okside olur ve tiroglobulin (4 adet tirozil rezidüsü bulunan bir glikoprotein-Tg) üzerindeki tirozin rezidüleri iyonidasyonla monoiyodotirozin(MIT) ve diiyodotirozin(DIT)'e dönüşür. Her iki işlem de tiroid peroksidaz ile katalize edilir. Ardından 2 adet DIT molekülü birleşerek tetraiyodotirozin (T_4)'i ve/veya bir DIT bir MIT molekülü birleşerek 3,5,3'-triiodotironin (T_3) ya da reverse 3,3',5'-triiodotironin (rT_3)'i oluşturur. Son adımda ise tiroid stimüle edici hormon (TSH) uyarımı ile birlikte Tg serbest iyodotironinler(T_4 ve T_3) ve MIT ve DIT'leri salıvermek üzere hidrolize olur. Diiodotirozinler, deiyodine olarak iyodürler açığa çıkar ve açığa çıkan iyodürler tiroisit içinde tekrar kullanılır.

Ötiroid haldeyken T_4 sadece tiroid bezinde üretilir ve salgılanır ancak total T_3 'ün sadece %20'si tiroidde üretilir. T_3 'ün büyük bir bölümü karaciğer, kaslar, böbrek ve ön hipofizde T_4 'ün periferik deiyodinasyonu sonucunda üretilir. T_4 'ün bir kısmı, T_4 'ün iç halkasının deiyodinasyonu ile metabolik olarak inaktif olan rT_3 'e dönüşür. Tiroid hormonları kanda tiroksin-bağlayıcı globülin(TBG), tiroksin-bağlayıcı prealbümin(TBPA) ve albümin gibi proteinlere bağlanarak taşınır. Tiroid hormonlarının sadece %0,02'si serbesttir ve bu kısım fizyolojik olarak aktiftir. T_3 plazmada taşınırken

proteinlere T_4 'den daha gevşek bağlanır ve bu nedenle dokulara daha hızlı geçer. T_3 'ün yarılanma süresi 1 günken T_4 'ün yarılanma süresi yaklaşık 7 gündür.

Tiroid hormonlarının salgılanması hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından kontrol edilir. Hipotalamus'tan tirotropin salgılatıcı hormon(TRH) salınır, portovenöz sistemle hipofize gelir ve hipofizi TSH sekresyonu için uyarır. TSH iyodun tutulmasına, sekresyonuna ve tiroid hormonlarının salınmasına aracılık etmekle birlikte tiroid bezinin selülarite ve vaskülaritesini de arttırmaktadır. TSH reseptörleri G-protein reseptör ailesinden olup, yedi transmembran bağlanma alanına sahiptir. Sinyal yollarında cAMP'yi kullanır. Hipofiz bezinin TSH salgılaması da T_4 ve T_3 'ün negatif feedback etkisiyle kontrol edilir. Hipofizin T_4 'ü T_3 'e dönüştürebilme yeteneği de olduğu için T_3 'ün feedback mekanizmasında daha etkili olduğu düşünülmektedir. T_3 , aynı zamanda TRH salınımı da baskılar.

Tiroid bezi, işlevini hormonal kontrolden bağımsız olarak değiştirebilmesine imkan sağlayan oto-regülasyon özelliğine de sahiptir. Düşük iyodür alımına uyum sağlamak adına T_4 yerine T_3 sentezlenerek salgılanan hormonun etkinliği artırılır. İyot fazlalığında ise iyodür transportu, peroksid üretimi, sentezi ve tiroid hormonlarının salgılanması baskılanır. Fazla miktarda iyodür varlığında önce organifikasyonda artış meydana gelir, ardından ise baskılanmaya neden olur ve bu olguya Wolff-Chaikoff etkisi denir. Epinefrin ve human koryonik gonadotropin(hCG) tiroid hormon üretimini uyarır, bu nedenle gebelik sırasında veya mol hidatiform gibi jinekolojik malignitelerde yüksek tiroid hormon düzeyi saptanır. Glukokortikoidler ise tiroid hormonu üretimini baskılar (14).



Şekil 4. Tiroid Hormon Sentez Basamakları

c. Tiroid Hormonunun Fonksiyonu

Serbest tiroid hormonu difüzyon veya özgül taşıyıcılarla hücre membranına girer ve özgül proteinlere bağlanarak nükleer membrana taşınır. T_4 , T_3 'e deiyodine olur ve aktif transport yoluyla çekirdeğe girerek burada tiroid hormon reseptörlerine bağlanır. T_3 reseptörü; glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler, D vitamini ve retinoik asidin nükleer reseptörüyle aynıdır. İnsanlarda 3. ve 17. kromozomlar üzerinde yerleşen iki tip T_3 reseptör geni (α ve β) vardır. Tiroid reseptör ekspresyonu tiroid hormonlarının periferik konsantrasyonuna bağlıdır ve dokuya özgüdür. Örneğin α formu merkezi sinir sisteminde fazlayken, β formu karaciğerde bolca bulunur. Tiroid hormonunun reseptöre bağlanması hormona duyarlı özgül genlerin transkripsiyon ve translasyonuna yol açar.

Tiroid hormonları vücuttaki hemen hemen her sistemi etkiler. Fetüsün beyin gelişiminde ve iskelet olgunlaşmasında önem taşır. T₃ oksijen tüketimini, bazal metabolik hızı ve dokulardaki Na⁺/K⁺ ATPazın uyarılmasıyla sıcaklık üretimini arttırmaktadır. Ayrıca kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etki yaratır. Miyokardiyal resptörler azalır ve katekolaminlerin etkisi güçlenir. Tiroid hormonları aynı zamanda beyin solunum merkezindeki normal hipoksik ve hiperkapnik dürtünün sürdürülmesinde de sorumludur. Gastronintestinal motiliteyi artırır, kemik ve protein yapım-yıkımını ve kas kasılması ve gevşeme hızını artırır. Glikojenoliz, hepatik glukoneogenez, intestinal glikoz emilimi ve kolesterol sentez ve degradasyonunu arttıırırlar (14).

2.4. Benign Tiroid Hastalıkları

1. Hipotiroidizm

Hipotiroidi genellikle tiroid bezindeki üretim azalmasından, nadir olarak da periferde aktivite yeterizliğinden kaynaklanabilir. Gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidinin nedeni çoğunlukla yetersiz iyot alımıyken, gelişmiş ülkelerde sebep Hashimoto tiroiditi, aşırı radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi ablasyondur. Kardiyak bir antiaritmik olan amiodarona bağlı olarak da hipotiroidizm gelişebilir. Hipotiroidizmin nadir diğer sebepleri arasında tiroid peroksidaz ve tiroglobulin üretiminde defekt olan kalıtsal tiroid hormon sentezi bozuklukları sayılabilir. Santral sinir sistemi anormallikleri de hormon salınmasını etkileyerek santral kaynaklı hipotiroidiye yol açar.

1.a. Endemik Guatr

İyot eksikliği endemik guatr adı verilen ve önlenebilir bir hastalığa yol açar. Hastalığın prevalansı geç çocukluk çağında artar, pubertede pik yapar. Erişkin çağına ulaşıldığında guatr gelişimi azalır fakat kadınlarda risk daha fazladır.

Kronik olarak yetersiz iyot alımı sonucu T_4 ve T_3 üretimi azalır. Bu durum iyodun tiroid klirensinde tedrici bir artışa ve renal atılda azalmaya neden olur. T_4 'e oranla T_3 üretimi daha fazla artar ve T_4 'ün T_3 'e periferik dönüşümünde artış meydana gelir. Şiddetli olgularda serum T_4 ve T_3 konsantrasyonlarında azalma ve serum TSH düzeylerinde artış meydana gelir. İyot eksikliğine yanıt olarak sıklıkla difüz tiroid bezi büyümesi görülür (15).

1.b. Radyoterapi Sonrası Hipotiroidizm

10 mCi'den daha fazla doz alan hastaların %50-70'nin klinik olarak hipotiroid hale gelmesi izlenebilir. Mediasten yerleşimli lenfomalar veya baş boyun kasnerleri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda da subklinik hipotiroidizm gözlenebilir (16).

1.c. Cerrahi Sonrası Hipotiroidizm

Subtotal veya total tiroidektomi etkin olarak postoperatif hipotiroidi oluşturur. Postoperatif kalıcı hipotiroidi insidansı cerraha ve gerçekte çıkarılan tiroid dokusunun miktarına bağlıdır. Operasyon sonrası hipotiriodi oluşumunu antitiroid ilaç uygulanması, diyetle iyot varlığı ve kalan dokunun lenfositik infiltrasyonu durumları da etki etmektedir. (17)

1.d. Farmakolojik Hipotiroidizm

Sitokinler(İnterferon α , interlökin-2), lityum, amiaodarone ve antiroid ilaçlar (karbimazol, metimazol, propiltiyourasil) hipotiroidizme neden olan farmakolojik ajanlardandır.

2.Tiroiditler

2.a. Akut Süpüratif Tiroidit

Genellikle üst solunum yollarının şiddetli piyogenik enfeksiyonlarını takiben oluşan ve nadir görülen bir tiroidit tipidir. Tek taraflı ve şiddetli ağrı ile prezente olur. Abse drenajı ve antibiyoterapi ile tedavi edilirler (18).

2.b. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi erişkinlerde major hipotiroidizm nedenlerinden birisidir. Kompleks bir immün yanıt sonrasında foliküler hücrelerin bazal membrablarında immün kompleks ve kompleman oluşumu gerçekleşir. Kompleman fiksasyonu T_3 ve T_4 üretimini bozan tiroid hücre fonksiyon değişikliğine yol açar. Bu hücresel reaksiyonlar, folikül sayısı ve etkinliğinde azalmaya yol açan lenfosit infiltrasyonu ve bunun sonucunda da fibroze neden olur. Bu reaksiyonlar devam ederken TSH bloke edici antikorlar saptanabilir. Sonuçta TSH bloke edici antikorlar oluşan hastalarda hipotiroidizm klinik tablosu oluşur (19).

2.c. Subakut Tiroidit

Kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülen bu tiroidit tipinin ortalama görülme yaşı 40'tır. Esas nedeni bilinmemekle beraber viral ya da otoimmün kökenli olabileceği düşünülmektedir. Boyunda diffüz bir şişlik ve ağrıda ani bir artış ile ortaya çıkar. Ateş, kilo kaybı ve ağır halsizlik eşlik edebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yabancı cisim tipinde dev hücreler görülmesi tanı koydurucudur. Steroidler ve adrenokortikotropik hormon ile tedavi sonucunda belirtilerde gerileme görülür (18).

2.d. Riedel Tiroiditi

Riedel tiroiditi nadir görülen ve tiroidin tümünü tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tiroid bezi oldukça serttir. Trakea, özofagus ve rekürren sinire basıya bağlı olarak ilerleyen hava yolu obstrüksiyonu ve disfaji gelişebilir. Tiroid hormon replasman tedavisi efektif bir tedavi yaklaşımıdır. Trakeal ve özofageal obstrüksiyon varsa belirtileri gidermek adına cerrahi müdahale gerekebilir (18).

3. Hipertiroidizm

3.a. Graves Hastalığı

Graves Hastalığı hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Hastaların çoğu 20-40 yaş arası kadınlardır. Graves hastalığı patogenezinde çok çeşitli antikörlerin foliküler hücrelerdeki TSH reseptörüne bağlanarak tiroid bezini uyarıcı bir sürece yol açtığı gösterilmiştir.

Graves hastalığı olan bireylerde kanlanması artmış, normalden büyük ve bazen nodüler bir tiroid bezi vardır. Bezdeki büyüme diffüz veya asimetrik tarzda olabilir ve kozmetik deformiteye yol açabilir. Hastalığın klasik triadını gözle görülebilir büyümüş tiroid bezi, klinik tirotoksikoz ve ekzoftalmus oluşturur. Saç dökülmesi, miksödem, jinekomasti ve splenomegali klinik bulgulara eşlik edebilir.

Hastalardaki ekzoftalmusun nedeni orbita arkasındaki yağlı fibröz dokunun uyarılmasına bağlı olarak gözün dışa doğru itilmesi olduğu düşünülmektedir. Göz kürelerindeki dışarı doğru bu itilmesi okülamusküler hareketlerde azalma, oftalmopleji ve diplopiye neden olabilir. Altta yatan durum düzeltilmez ise geç dönemde optik sinir hasarı ve körlük gelişebilir.

Graves hastalığının tanısında diffüz olarak büyümüş tiroid bezi ve tirotoksikoz bulgularının olması hastalığı düşündürür. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tiroid fonksiyon testleri gibi incelemeler yapılabilir.

Graves hastalığının tedavisinde klasik üç yöntem vardır: radyoaktif iyot ile ablasyon, cerrahi ve antitiroid ilaç kullanımı:

Radyonüklid tedaviden önce 3-4 hafta antitiroid ilaçlar kullanılarak hasta ötiroid hale getirilmelidir. Daha sonra ilaçlar kesilerek izotopun(¹³¹I) etkin olarak uptake'ine izin verilmelidir. Sıklıkla 8-12 mCi yeterlidir ve kür şansı %90'lardadır. Hastaların çoğunun 8-12 hafta içinde ilaçsız olarak normal tiroid fonksiyonlarına kavuşması beklenir. Radyoaktif iyot tedavisi, tiroid bezinin küçük ve orta derecede büyük olduğu, antitiroid ilaçların etki etmediği hastalarda kullanılması uygundur. Aynı şekilde cerrahi istemeyen, cerrahinin kontraendike olduğu hastalar veya cerrahi ya da medikal tedavi sonrası rekürrens gelişen hastalar tedavi için adaylardır. Gebe ve laktasyon dönemindeki kadınlarda radyoaktif iyot tedavisi kontraendikedir.

Propiltiourasil(PTU), metimazol ve karbimazol gibi antitiroid ilaçların esas etkileri, iyodun organifikasyonunun inhibisyonu ve T₃ ve T₄ oluşturmak üzere iyodotirozin moleküllerinin birleşmelerinin inhibisyonu üzerinden olur. Aynı zamanda PTU, T₄'ün periferde T₃'e dönüşümünü de baskılar. Antitiroid ilaçlarla tirotoksikozun kontrolü hızlıca sağlansa da ilaç kesildikten sonra olguların yaklaşık %50'sinde 12-18 ay içinde relaps görülür. Ayrıca ateş, poliarterit, cilt döküntüleri ve daha ciddi olarak granülositopeni ve aplastik anemi gibi yan etkiler açısından yakın izlem gereklidir.

Tirotoksikozun hızlı ve etkin tedavisi cerrahidir. Özellikle oftalmopatisi olan hastalarda total tiroidektomi en ideal cerrahi yöntemdir. Medikal ve radyoaktif iyot tedavisinin başarısız olduğu hastalarda cerrahi müdahale düşünülmelidir. Ayrıca genç

hastalar, gebeler, tiroid bezi içinde kuşku kitlesi olan hastalarda da cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Hastalar operasyon öncesinden antitiroid ilaçlar ile ötiroid hale getirilmeli, artmış olan vaskülariteyi azaltmak içinde 7 gün önce Lugol solüsyonu kullanmaya başlaması gerekmektedir. Hasta preoperatif dönemde uygun tedavi edilmezse, operasyon sırasında oluşabilecek tiroid fırtınası yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Tiroid fırtınası gelişen hastaların tedavisinde hızlı sıvı replasmanı, antitiroid ilaçlar, beta-blokörler, iyot solüsyonları ve steroidler kullanılır (20).

3.b. Toksik Nodüler Guatr-Toksik Adenom

Plummer hastalığı olarak da bilinen toksik nodüler guatr, tiroid bezi içinde otonom fonksiyonu olan nodüllerin yer aldığı tiroid bezi patolojisine verilen isimdir. Tiroid hormonu düzeylerindeki artış, TSH'dan bağımsız olarak gerçekleşir. Kliniği daha hafiftir ve görülme yaşı Graves hastalığına göre daha geçtir. ¹³¹I ile tarama yapıldığında bir veya iki artmış fonksiyon gösteren otonom nodüle ek olarak bezin geri kalanında aktivitede azalma görülür. Tedavisi, otonom fonksiyonu olan bölgenin lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi olarak rezeke edilmesidir. Antitiroid ilaçlar belirtileri kontrol edebilir ancak relaps sık görülür. Radyoaktif iyot tedavisi ise Graves hastalığındaki kadar etkili değildir (21).

4. Non-toksik Guatr

4.a. Multinodüler Guatr

Diffüz ve heterojen büyümüş tiroid bezi multinodüler guatr olarak tanımlanır. Etken genellikle iyot eksikliğidir. Başlangıçta hastalar ötiroiddir ancak tiroid bezi büyüdükçe tiroid hormonlarında artış saptanabilir. Ultrasonografide heterojen yapıda tiroid dokusu saptanır. Soğuk nodüller malignite açısından riskli lezyonlardır. Multinodüler guatrda karsinom insidansı %5-10 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle tanı

için ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kuşkulu lezyonlar için cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir (10).

2.5. Malign Tiroid Hastalıkları

1. Papiller Karsinom:

Tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat sık görülür ve ortalama görülme yaşı 30-40'tır. Hastalar çoğunlukla ötiroidtir. Boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitle ile presente olabilirler. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomlar genellikle ileri evre hastalıklar ilişkilidir. Tanı tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) ile konur. TİİAB ile kanser tanısı konulduktan sonra tam bir boyun ultrasonu ile çevre lenf nodları ve karşı tiroid lobunun metastaz açısından değerlendirilmelidir. Tanı anında uzak metastaz sık izlenmez ancak yine de %20'sinde izlenebilir. Papiller tiroid kanseri, en sık akciğerlere uzak metastaz yapar; bunu sırasıyla kemik, karaciğer ve beyin takip eder.

Histolojik olarak papiller karsinomların tanısında karakteristik hücresel ve nükleer özellikler mevcuttur. Hücreler, küboid şekilde, soluk ve bol sitoplazmalıdır. Sıkışık çekirdekler oluklu yapı gösterir ve intranükleer sitoplasmik inklüzyonlar içerir. Bu inklüzyonlar TİİAB'de tanı koydurucudur(Orphan Annie nükleus). Papiller karsinomda multifokalite sık görülür ve mikroskopik incelemede olguların %85 kadarında görülür (22).

Genel olarak papiller tiroid kanserli hastalarda prognoz 10 yıllık yaşam süresince %95'in üzerindedir. Kanıta dayalı tiroid kanser yönetiminde, cerrahi için kontraendikasyon yoksa, 1 cm'in üzerindeki primer kanserlerde totale yakın ya da total tiroidektomi önerilmektedir. 2009 ATA kılavuzları ileri (T3 veya T4) papiller tiroid

karsinomlarında profilaktik lenf nodu diseksiyonunu önermişlerdir ancak klinik olarak negatif olan küçük (T1 veya T2) tümörlerde bu prosedür gerekli değildir (23).

2. Foliküler Karsinom

Foliküler karsinomlar tiroid malignitelerinin %10'unu oluşturur ve sıklıkla iyot eksikliği olan bölgelerde görülürler. Kadınlarda 3 kat daha fazla gözlenir ve ortalama görülme yaşı 50'dir. Tanı anında servikal lenfadenopati %5 civarındadır ancak uzak metastaz görülebilir. TİİAB foliküler lezyonlar ile foliküler karsinomu birbirinden ayırt edemez bu nedenle tanı koymak zordur.

Foliküler karsinomlar genelde soliter lezyonlardır ve büyük bir kısmı kapsül ile çevrilidir. Histolojik olarak foliküller mevcuttur ancak lümen kolloidden fakirdir. Malignite kapsüller ya da vasküler invazyon varlığı ile tanımlanır. TİİAB sonucunda foliküler lezyon tanısı alan hastalara lobektomi uygulanmalıdır, çünkü bu hastaların en az %80'i foliküler adenoma sahiptir. Total tiroidektomi TİİAB'de atipi izlenen hastalarda, ailede tiroid kanser öyküsü bulunun hastalarda veya radyasyon maruziyeti olan hastalarda uygulanmalıdır. Peroperatif frozen incelemesi tanıda yardımcı değildir. Foliküler karsinom tanısı almış hastalara total tiroidektomi uygulanmalıdır. Profilaktik lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir. Mortalitesi 10 yılda %15;20 yılda %30'dur (22).

3. Hürtle Hücreli Karsinom

Hürtle hücreli karsinomlar tüm tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Bu kanser tipi de foliküler kanserler gibi damar ve kapsül invazyonu ile karakterize olduğu için TİİAB ile tanı konamaz. Tümör, tiroid bezinin oksifilik hücrelerinden köken alan, mitokondriler ile dolu, eozinofilik hücre tabakaları içerir. Hürtle hücreli tümörler; %30 oranında multifokal veya bilateral olmaları, radyoaktif iyot(RAI) tutmamaları ve lokal lenf nodlarına %25 oranında, uzak bölgelere daha sık metastaz yapmaları ve 10 yılda

%20'lik bir mortalite oranıyla foliküler karsinomlardan ayrılır. Tedavide tek taraflı hürtle hücreli karsinomlarda lobektomi ya da istmektomi yeterlidir. Kesin parafin kesitlerde invazyon bulgusu var ise total tiroidektomiye tamamlanmalıdır (22).

4. Medüller Karsinom

Medüller karsinom tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur. Parafoliküler hücrelerinden köken alır ve çoğunlukla sporadik olarak meydana gelirler. Ancak yaklaşık %25'i multiple endokrin neoplazi(MEN) sendromları gibi birkaç kalıtsal sendromla birlikte oluşabilir. Hastalar genellikle palpabl servikal lenfadenopati ile ilişkili boyunda kitle ve ağrı ile bulgu verirler. Kadınlar erkeklere oranla daha sıktır ve ortalama görülme yaşı 50-60'tır. Sporadik olgularda %80 oranında tek taraflıdır ancak ailesel vakalarda multisentriktir. Ailesel vakaların %90'ında bilateralidir. Tanı hikaye, fizik muayene, yükselmiş serum kalsitonin ya da karsino embriyonik antijen (CEA) seviyeleri ve tiroiddeki kitleden yapılan TİİAB sitolojisi ile konur. ATA 2009'da medüller karsinom tedavi yönetimi için kılavuz yayınlanmıştır. Yüksek multisentrite oranı, daha agresif seyir ve I¹³¹ tedavisinin etkili olmamasından dolayı tedavide total tiroidektomi önerilmektedir. Erken dönemde lenf nodları sıklıkla tutulduğu için santral lenf nodu diseksiyonu rutin olarak uygulanmalıdır (24).

5. Anaplastik Karsinom

Anaplastik karsinom tüm tiroid kanserlerinin %1'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır ve ortalama görülme yaşı 70-80'dir. Son zamanlarda hızlı büyüyen ve ağrılı boyunda kitleyle prezente olurlar. Tanı anında lenf nodları genellikle palpabldır ve uzak metastazlar da olabilir. Tanı, TİİAB'de dev ve multinükleer hücrelerin görülmesiyle doğrulanır. Bu tümör en agresif tiroid malignitelerinden biridir. ATA tedavi yönetimi için kılavuz yayınlamıştır. İntratiroidal kitlesi olan hastalara total ya da totale yakın

tiroidektomi ile terapötik lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Ekstratiroidal yayılım varsa enblok rezeksiyon da göz önünde bulundurulmalıdır (25).

2.6.Tiroid Patolojileri İle İlişkili Patolojik ve Radyolojik Özellikler

Nodüler tiroid hastalıkları toplumun %5'inde izlenir ve yaklaşık %80'i bezin hiperplazisine bağlıdır (26). Sonografik olarak çoğu hiperplastik ya da ödemli nodül normal tiroid dokusuna göre izoekoiktir. Büyüklük arttıkça, hücreler arasındaki boşluklar ve kolloidler nedeniyle hiperekoik hale gelebilir. Hiperfonksiyon gösteren nodüllerde genelde belirgin bir damarlanma artışı mevcuttur. Saf anekoik alanlar seröz ya da kolloid sıvı birikimlerinden kaynaklanır (26). Tiroidde nodül saptandığında, benign ya da malign olduğunun saptanması önemlidir. Nodülün karakterize edilmesi için sıklıkla ultrasonografi, radyonükleer görüntüleme ve TİİAB kullanılır (26).

a) Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Tiroid nodülünde genellikle nodülün karakterini(benign/malign) değerlendirmek için en etkili yöntem olarak TİİAB kullanılır. TİİAB varolan herhangi bir tanısal tetkikten çok daha fazla bilgi sağladığı için tiroid nodüllerinin tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Güvenli, ucuz ve cerrahi yapılacak hastalarda iyi sonuç verir. Bu yöntem ile yapılan sitolojik analizin doğruluğu, biyopsiyi ve sitopatolojik incelemeyi yapanın deneyimine göre %50-97 arasında değişmektedir. Dünya literatüründe İİAB'nin sensitivitesi %65-98 arasında, spesifitesi %72-100 arasında değişmekte ve yanlış negatiflik oranları %1-11 arasındadır. Yanlış pozitiflik oranı ise %1-8 arasındadır (26). Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i maligndir. TİİAB ile tarama öncesi cerrahi olarak

rezeke edilen nodüllerde malignite oranı %14 iken, sonrasında bu oran %5'leri bulmaktadır (27).

Tablo 1. Literatürde yer alan TİİAB sonuçları,malignite risk ve tedavi planı (Bethesda Sistemi) (ND: Nondiagnostik; AUS: Önemi belirsiz atipi; FN: Foliküler Neoplazm) (27)

Kategori	Sıklık%	Malignite riski %	Tedavi
ND	10-30	1-4	Tekrar/takip
Benign	60-70	<1	Takip
AUS/FLUS	3-18	5-10	Tekrar
FN şüphesi	10	15-30	Lobektomi
FN şüphesi(Hurthle)		15-45	Lobektomi
Malignite şüphesi	3-5	60-75	Lobektomi/total tiroidektomi
Malign	3-5	97-99	Total tiroidektomi

TİİAB rutin klinik yaklaşıma girmesi ile birlikte tiroidektomi yapılan hastaların sayısı azalmıştır. İİAB klinik olarak palpable tiroid nodüllerini değerlendirmede en güvenilir tanısal yöntem olsa da yüksek çözünürlüklü ultrasonografi tiroidektomi öncesi ve sonrası tiroid ve diğer servikal kitlelerin saptanması, görünümlerine göre benign ve malign kitlelerin ayrılması ve TİİAB'ne yönlendirme için kullanılmaktadır. Total ya da totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda sonografinin tiroid lojunda nüks hastalığı veya servikal lenf nodlarında metastazları saptamada fizik muayeneden daha hassas olduğu gösterilmiştir (26).

b) Tiroid Sintigrafisi

Fizyolojik ve anatomik bilgileri veren görüntüleme yöntemidir. Tiroid sintigrafisi için *Tc-99m perteknetat*, *I-123* ve *I-131* gibi başlıca 3 radyonüklid kullanılmaktadır. Tiroid nodüllerinin veya boyundaki kitlelerin değerlendirilmesi, guatrı olanlarda kontrol amacı ile, klinik olarak hipertiroidi ve hipotiroidinin değerlendirilmesinde, tiroiditin progresyonunun değerlendirilmesinde, *I-131* ile hipertiroidi tedavisinin öncesi ve sonrasında, substernal kitlelerin değerlendirilmesinde, ektopik tiroid dokusunun araştırılmasında, operasyon sonrasında tiroid metastazının ya da rezidüel tiroid dokusunun araştırılmasında, servikal lenf nodu tutulumunun araştırılmasında, boyunda radyoterapi hikayesi olanların kontrolünde, tiroidi stimüle ve suprese eden ilaçların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Sintigrafik görünümüne göre nodüller, soğuk (hipoaktif), sıcak (hiperaktif), ılık (normoaktif) ve diskordan nodül olarak sınıflandırılır. Soğuk tiroid nodüllerinin sık görülen nedenleri kolloid nodül, foliküler adenom, tiroid kisti, tiroid kanseri ve tiroidittir. Soğuk nodüllerde tiroid kanseri riski %9-26'dır (28,29).

Multinodüler guatrda malignite oranı %1'den azdır, fakat dominant soğuk nodülün varlığında malignite riski artmıştır (30). Nodülün kistik olması, malignite riskini önemli ölçüde azaltmasına rağmen, saf kistik nodüllerden veya nodülün kistik içeriğinden de tiroid kanseri gelişme riski vardır (31)

Nodüllerin kistik soliter ayrımında tiroid ultrasonu kullanılır. Ultrasonda, basit kist ve halo bulgularının bulunması, selim tiroid nodülü lehinde belirti olurken nodülün hipoekojen olması malignite ihtimalini arttıran bulgu olarak kabul edilmekle birlikte selim/habis ayrımı, ultrason ile de kesin olarak yapılamaz (32). Klinik olarak soliter nodül tespit edilen tiroid bezlerinin önemli bir kısmında, tiroid sintigrafisi ile

multinodüler guatr gösterilmiştir (30). Multinodüler guatrın tespit edilmesi, palpasyonu yapan klinisyenin deneyimine, tiroid hastalığına ve sintigrafide kullanılan tekniğe bağlıdır. Fonksiyone (sıcak) nodüller multiple veya soliter olabilirler. T₃ (T₃ supresyon testi) ile bu nodüllerin %90'ından fazlası suprese edilebilir (32). T₃ ile supresyon, nodülün otonom olmadığını gösterir. Nodülün toksisitesi ise serum T₃, T₄, TSH seviyelerinin hipertiroidi ile uyumlu olmasıyla belirlenir. Sıcak tiroid nodüllerinde kanser olasılığı çok düşüktür ve birçok serinin sonuçları birleştirildiğinde, sıcak nodüldeki malignite şansı %0-1 arasındadır (33,34).

c) Benign ve Malign Nodüllerin Birbirinden Ayrılması

Yapılan çalışmalardan bildirilen birçok sonuca göre malign ve benign nodüllerin ayrımında sonografinin sensitivitesi %63-94 arasında, spesifitesi ise %61-95 arasındadır (26). Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i solid, %30'unda ise kistik değişiklik gözlenir. Papiller karsinomlar nadiren değişken miktarlarda kistik değişiklik gösterebilirler ve benign kistik nodüllerden ayrılmayabilirler (26). Tiroid kanserleri genelde komşu normal tiroid parankimine göre hipoekoiktir. Fakat birçok benign tiroid nodülü de hipoekoiktir (26). Tiroid nodülünü tamamen ya da yarım olarak çevreyelen periferik sonolusent halo benign nodüllerin %60- 80'inde bulunurken tiroid kanserlerinin %15'inde görülür (26). Benign tiroid nodüllerinin keskin ve iyi sınırları bulunurken malign lezyonların düzensiz sınırlar vardır (26). Tiroid nodüllerinin %10-15'inde kalsifikasyon saptanabilir, kalsifikasyonun yeri ve tipi benign ve malign nodüllerin ayrımında önem taşıyabilir. Periferik, yumurta kabuğu tarzı kalsifikasyon benign nodüllerin en güvenilir özelliğidir fakat benign nodüllerin yalnızca bir kısmında bulunur. Kalsifikasyonlar büyük ve kaba olduğunda nodülün benign olma olasılığı daha fazladır. Kalsifikasyonlar ince ve punktat olduğunda, malignite ihtimali daha artar.

Mikrokalsifikasyon varlığı nodülün malignite ihtimalini %80-90'lara çıkarmaktadır (26). USG'deki tiroid nodüllerinde görülen mikrokalsifikasyonların, malignansi saptanmasındaki sensitivitesi %36, spesifitesi %93 ve pozitif prediktif değeri %70'dir (26).

d) McGill Tiroid Nodül Skoru(MTNS)

Daha önce yapılan çalışmalarda McGill Tiroid Nodül Skor'unun klinik olarak yüksek riskli hasta popülasyonunu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. MTNS hastanın yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri, USG'de izlenen nodülün ekojenitesi(hipoekoik, izoekoik, hiperekoik olması), vaskülaritesinde artış olup olmaması, kalsifikasyon durumu, nodül boyutu gibi risk faktörlerini içeren ve patoloji sonucuyla korele 22 parametreden oluşan ve hastanın malignensi ihtimali için risk yüzdesini belirleyen bir skarlama sistemi olarak bildirilmiştir (9).

McGill Tiroid Nodül Skoru klinik olarak hastanın malignensi riskini belirlemektedir. Buna göre 0 puan %0; 1-3 puan %27; 4-7 puan %32; 8 puan %39; 9-11 puan %63; 12-13 puan %88; 14-18 puan %93; 19 puan ve üzeri ise %100 malignite ihtimaline sahiptir (35).

McGill Thyroid Nodule Score

Clinical Parameters & Labs		Points	
1. Gender	male	1	_____
2. Age	> 45 yr	1	_____
3. Palpable nodule	present	1	_____
4. TSH levels	TSH > 1.4 mIU/L	1	_____
5. Consistency	stone/bone hard	2	_____
6. Ionizing radiation exposure	present	3	_____
7. Family history of thyroid cancer	present	3	_____
8. Ethnicity (Filipino, Hawaii, Iceland)	present	3	_____
Ultrasound & PET Scan			
1. Echogenicity	hypoechoic	1	_____
2. Increased vascularity	present	1	_____
3. Shape	taller than wide	1	_____
4. Calcifications	coarse calcifications	1	_____
	microcalcifications	2	_____
5. Enlarging	More than 10%	1	_____
	More than 30%	2	_____
6. Lymphadenopathy	present	2	_____
7. Size	2–2.9 cm	2	_____
	3–3.9 cm	3	_____
	4 cm or greater	4	_____
8. PET scan focally positive	present	4	_____
Cytology			
1. Hürthle cell lesion	present	2	_____
2. Favour neoplasm	present	3	_____
3. Atypia (not reactive)	mild	3	_____
	moderate	4	_____
	severe/significant	5	_____
4. Suspicious for malignancy	present	7	_____
5. HBME-I	positive	7	_____
6. <i>BRAF</i> mutation (molecular analysis)	present	7	_____

Score Interpretation (risk of malignancy)

0 – 0%	8 – 39%	14–18 – 93%
1–3 = 27%	9–11 = 63%	> 19 = 100%
4–7 = 32%	12–13 = 88%	

Şekil 5. McGill Tiroid Nodül Skoru

2.7. Cerrahi Teknik

Total Tiroidektomi

Tiroid cerrahisinde ekplorasyonun iyi sağlanabilmesi için hastanın ameliyat masasındaki pozisyonu çok önemlidir. Sırtüstü pozisyonda yatan hastanın başı 15-30° yükseltilir ve boyun hiperekstansiyona getirilir. İlk kez Emil Theodore Kocher tarafından tanımlanan suprasternal çentik ile tiroid kartilaj arasında tercihen hastanın boyundaki doğal çizgilere paralel ve uçları yukarı doğru hafif eğimli Kocher'in Kolye İnsizyonu diye adlandırılan cilt insizyonu kullanılır. Cilt, ciltaltı ve platisma tabakası geçilerek platisma kası ile boyun median fasyası arasındaki avasküler plandan subplatismal flep bistüri veya koter yardımı ile kaldırılır. Boynun üst bölümündeki kesilerde tiroid üst pol diseksiyonu daha kolay olmaktadır ve gerilimin daha az olması nedeniyle daha az iz bırakarak iyileşmektedir (36). Kesinin boyu vücut yapısı ve tiroid dokusunun büyüklüğüne göre değişmekle beraber 3-7 cm arasında olmaktadır. Subplatismal flep proksimalde tiroid kartilaj çıkıntısına, distalde klavikulanın altına, lateralde sternokleidomastoid kasların lateraline ulaşana kadar devam etmelidir. Anterior fasya üzerinde yerleşmiş olan anterior juguler venlere dikkat edilmeli, yaralanma durumunda bağlanmalıdır (13). Tiroid lojuna girişte ilk olarak strep kaslar bulunur ve orta hatta sternohyoid kas fasyası dikey olarak kesilerek tiroid lojuna girilir. Strep kaslar tercihen künt diseksiyon ile mobilize edilir. Yeterli görüş sağlanamadığı büyük guatrlarda kaslar 1/3 alt kısımdan kesilebilir. Bu kas grubunun innervasyonu ansa servikalis tarafından sağlandığı ve sternotiroid kasın lateralinde bulunduğu için korunmasına özen gösterilmelidir. Strep kaslar altında "kapsüler diseksiyon"a dikkatle başlanmalı ve lateral planda ilk olarak tiroid medial veni görülerek bağlanmalı ve tiroid laterali serbestleştirilmelidir. Tiroid üst polünün serbestleştirilmesi esnasında süperior

tiroid arter ve veni bağlarken dikkatli olunmalıdır; süperior larengeal sinirin eksternal dalının yaralanmaması için arter ve ven ana trunkus yerine dallarından ve dokuya yakın bağlanmalıdır. Rekürren sinir anatomik ilerleyişine krikoid kasın içinde devam eder, bu nedenle damar diseksiyonu medialden laterale doğru yapılmalıdır. Tiroid cerrahisinde en önemli noktalardan biri de inferior larengeal sinir ve paratiroid bezlerin bulunması ve korunmasıdır. Strep kaslar laterale, tiroid bezi mediale çekilerek trakea ile karotis kılıfı arasındaki trakeoözofageal oluğa girilir. İnferior larengeal sinir; trakeoözofageal olukta, trakea lateralinde, trakeanın ön yüzüne yakın bulunabilir (37). İnferior tiroid arter yakınında sinir bulunmaya çalışılır ve proksimale doğru takip edilir, sinir inferior farengeal konstrüktör kasın lifleri arasından larenkse girer. İnferior larengeal sinirin seyri sırasında inferior tiroid arter ile varyasyonu mevcuttur (13). Sağ inferior larengeal sinir trakeoözofageal olukta genellikle 0°-30°'lik bir açı oluşturarak, sol inferior larengeal sinir 15°-45°'lik bir açı oluşturarak larenkse girer. Sol inferior larengeal sinirin trakeoözofageal oluktaki yerleşimi daha korunaklı olmasına rağmen, soldaki sinirin trakeoözofageal oluktaki seyri daha uzun olması nedeniyle sinir yaralanması bu tarafta daha sık görülmektedir (13). Sinir diseksiyonuna “Lore Üçgeni” olarak tanımlanmış alandan başlanır. Bu alanın sınırlarını tiroid alt lobu, karotis ve trakea oluşturur. İnferior tiroid arterin bulunması sinir diseksiyonunun ilk aşamasıdır. Genellikle rekürren larengeal sinir arteria carotis communis, özofagus ve arteria thyroidea inferior tarafından sınırlanan ‘Simon Üçgeni’ içerisinde bulunur (37). Sinir larenkse girdiği yere kadar izlenmelidir. Tiroid bezinin posterolateralinde yerleşen gerçekte kalınlaşmış bir tiroid dokusu olan “Zuckerkanl Tuberkülü” nün altında sinir yerleşmiş olduğundan bu dokunun diseksiyonu önemlidir (13). Sağ rekürren larengeal sinir %0.5-1 oranında olmayabilir ve bu duruma sıklıkla vasküler bir anomali eşlik eder. Rekürren larengeal

sinirin embriyolojik gelişimi sırasında arkus aorta oluşur ve sağ RLS arkus aorta, sol RLS ise sol subclavian arter etrafından dönmek zorunda kalır, eğer sol subclavian arter retroözefagial uzanım gösterirse sol RLS non rekürren uzanım gösterir bu durum sağ tarafa göre çok daha ender gözlenmektedir (% 0.04) (36).

Diseksiyon sırasında damar mühürleme sistemleri ve konvansiyonel bağlama teknikleri kullanılabilir. İki tekniğin kıyaslaması için birçok çalışma yapılmasına rağmen, etkinlik bakımından üstünlük saptanamamıştır. Farklı yayınlarda çeşitlilik göstermesine rağmen, ameliyat süreleri karşılaştırıldığında damar mühürleme sistemleri kullanımının yaklaşık her lob için yaklaşık 10 dakika kazanç sağladığı belirtilmiştir. Diğer taraftan komplikasyonlar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla beraber, mühürleme sistemlerinde termal yanık daha fazla görülebileceği düşünülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki teknik de tiroid cerrahisinde cerrahın seçimine göre güvenle kullanılabilir (13).

2.8. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları

Rekürren Larengeal Sinir Yaralanması

Sinirin tek taraflı yaralanması ile ipsilateral vokal korda paralizi gelişir ve o vokal kord paramedian pozisyona gelir. Sağlam taraftaki kord ise hiperaddüksiyona gelerek diğerini kompanse etmeye çalışır. Sonuç olarak ses kısıklığı ve boğuk ses gelişir. Sinir aynı zamanda larinksin alt yarısına da duyusal lifler verdiği için dolayı ve yaralanma sonrası paralizi nedeniyle vokal kordların birbirine yaklaşması tam sağlanamaz, bu da hastalarda sıvı gıdaların alınması sırasında boğulma hissi ve öksürme meydana gelir (12).

İki taraflı sinir yaralanmaları, tiroid cerrahisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Bu yaralanma sonrası hastalarda klinikte inspiratuar stridor, dispne ve değişik

derecelerde minimal disfoni gelişir. Nöropraksi ve / veya sinir kesilmesi gibi bir durum mevcutsa, kordlar hava yolu tıkanmasına sebep olur. Ciddi solunumsal stridor gelişen hastalarda; kord hareketliliğinin, rijid veya fleksibl fiberoptik laringoskopi ile değerlendirilmesi gerekir. Hastaların tekrar entübe edilmesi ve nadir olarak da sonrasında trakeostomi açılması gerekebilir (13).

Tam kesilme dışındaki çeşitli sebeplerle meydana gelen sinir yaralanmalarında, sinir işlevi geri dönebilir ve paralizisi geçici olarak isimlendirilir. Sinir yaralanması geçici olduğu zaman, vokal kord fonksiyonu sıklıkla 6 ay içerisinde geri döner, fakat bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Fonksiyonlar 1 yıl sonra hala geri dönmediyse, vokal kord, teflon enjeksiyonu ile serbestleştirilerek, kord orta hatta mobilize edilir ve seste düzelme görülebilir. 1 yıldan sonra vokal kord paralizilerinde geri dönüş beklenmemelidir (13).

Tüm tiroid ameliyatları içerisinde, RLS ve SLS'in birlikte yaralanma oranı; %1 ile %17,5 arasında değişiklik göstermektedir (11). Etkilenen taraftaki vokal kord, median ve paramedian arasındaki bir pozisyonudadır. Seste boğukluk ve kabiliyetsiz bir öksürükle sonuçlanır. Etkilenen kord zaman içerisinde, orta hatta doğru hareket eder ve ses düzelir. Ancak solunum yollarında daralma gelişirse trakeostomi ihtiyacı doğabilir (12).

Superior laringeal sinir yaralanmaları rekürren laringeal sinir yaralanmaları kadar sorunlu fonasyon bozukluklarına yol açmaz. İnternal (duyu) ve eksternal (motor) olmak üzere iki dala ayrılan sinirin motor dalının yaralanmaları profesyonel şarkıcı ve spiker gibi kişilerde önemli sorunlara neden olabilmektedir. Genelde üst polün bağlanmasından önce superior laringeal sinirin eksternal dalının belirlenmesi önerilmektedir. Sinirin internal dalının (duyu dalı) yaralanması durumunda yaralanmanın olduğu taraftaki mukozada duyu kaybı gelişir ve bu da glottiste duyusal

motor koordinasyonunda bozukluk sonucu yutma sırasında yiyecek ve içeceklerin aspirasyonuna neden olur. İnternal dalın yaralanması sıklıkla tiroidin aşırı traksiyonuna bağlı olarak sinirin aşırı gerilmesi sonucunda oluşur. Eksternal dalın yaralanması ise sıklıkla boğuk ses, seste zayıflama ve yorulma, volümde azalma gibi semptomlara neden olur (13).

Hipokalsemi ve Hipoparatiroidi

Postoperatif hipokalsemi oranı %5 civarındadır ve bu olguların %80'i yaklaşık 1 yıl içinde düzelir. İntraoperatif olarak paratiroid bezlerinin görünüp korunması gerekmektedir. Kanlanması bozulmuş gibi görünen bezlerin strenokleidomastoid kası içine ekilmesi işleminden hastalar hipokalsemiden korunmak adına büyük fayda görürler (38).

Kanama

Kanama ve buna bağlı gelişen hematoma oluşumu gibi komplikasyonlar hemen yatakbaşı re-eksplorasyon gerektirir. Ancak hastanın solunum sıkıntısı çok bariz değil ise, re-eksplorasyon için hasta ameliyathaneye alınmalıdır. Dikkatli bir hemostazla bu komplikasyonun görülme sıklığı %1'in altına iner. Cerrahın tecrübesi de komplikasyon oranını etkilemektedir (39).

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 18-80 yaş arasında tiroide nodül nedeniyle opere olan 100 histolojik olarak tiroid kanser tanısı almış ve 100 histolojik olarak benign nodüler hastalık tanısı alan hastaya ait veriler Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun (10/10/2017-08) onayı alınarak retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 42'sinde McGill Tiroid Nodül Skor'unu hesaplamak için gerekli olan tiroid görüntülemesi, TSH seviyesi ya da TİİAB sitoloji sonucu gibi verilerde eksiklik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca foliküler karsinom, Hurtle hücreli neoplazi, medüller karsinom gibi diğer tiroid maligniteleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 140 hastaya (70 malign-papiller grup, 70 benign grup) ait yaş, cinsiyet, serum TSH seviyesi, aile öyküsü gibi klinik ve labarotuar parametreleri; nodülün ekojenitesi, vaskülaritede artış olup olmadığı, nodülün şekil ve boyutu, kalsifikasyon varlığı, lenfadenopati varlığı gibi tiroid görüntülemesine ait parametreler ve TİİAB sitoloji sonucuna ait verilere hastanenin arşiv sisteminden ulaşıldı.

Hastaların McGill Tiroid Nodül Skoru'nu hesaplamak için Şekil 5'te belirtilen kriterler kullanıldı. Her hasta için yaş, cinsiyet, TİİAB sitoloji sonucu (malign/benign), postoperatif patoloji sonucu ve nodül çapı (cm) kayıt edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Sürekli veriler, ortalama, ortanca, standart sapma ve %95 güven aralığı (CIs) kullanılarak analiz edildi. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı

kabul edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmalı analizleri için Ki-kare testi kullanıldı. Nicel verilerin karşılaştırılmalı analizleri için ANOVA testi kullanıldı. McGill Tiroid Nodül Skoru için cutoff belirlemek amacıyla patoloji sonucu primer endpoint alınarak ROC analizi yapıldı. Cutoff değerinin sensitivite, spesifite ve AUC değeri verildi. Skor cutoff'a göre benign ve malign şeklinde kategorize edildi. Skor için sensitivite ve spesifite hesaplandı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 40'ı (%28.6) erkek, 100'ü (%71.4) kadın olmak üzere toplamda 140 hasta vardı. Hastaların 70'i histopatolojik olarak tiroid papiller kanseri tanısı almışken, 70'i de histopatolojik olarak benign nodüler hastalık tanısı almış olan hastalardı. Çalışmamıza alınan hastaların yaşları 19-79 arasında değişmekte olup hastalara ait ortalama yaş 48.2 idi. Hastaların tiroid görüntüleme tetkiklerinde mevcut olan en küçük nodül çapı 0.2 cm iken; en büyük boyut 6 cm. idi. Hastalara ait ortalama nodül boyutu 2.2 ± 1.2 cm.'di. McGill Tiroid Nodül Skor'u kullanılarak yapılan puanlamada en az skora sahip olan hasta 1 puana sahipken, en yüksek 23 olarak kaydedildi. Hastalara ait ortalama McGill Tiroid Nodül Skor'u 9 idi.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, nodül çapı ve McGill Tiroid Nodül Skor'u parametrelerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 2 ve tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastalara ait yaş, nodül boyutu ve MTNS'u verilerin dağılımı

	Mean $\pm$ SD	Median (min-max)
Yaş (yıl)	48.27 $\pm$ 13.6	48 (19-79)
MTNS	9.0 $\pm$ 5.0	8 (1-23)
Nodül çapı (cm)	2.2 $\pm$ 1.2	2 (0.2-6)

Tablo 3. Hastalara ait cinsiyet verilerinin dağılımı

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	40 (28.6)
Kadın	100 (71.4)

Malign gruptaki 70 hastanın yaşları 19-75 arasında olup ortalama yaş 45.4 idi. Benign gruptaki hastaların yaşları ise 20-79 arasında değişmekte olup, bu gruptaki hastalara ait ortalama yaş 51 idi. Malign gruptaki hastalarda kaydedilen en küçük nodül çapı 0.2 cm iken en büyük nodül çapı 6 cm idi. Malign gruptaki hastalara ait ortalama nodül çapı 1.9 cm idi. Benign gruptaki hastalarda ise kaydedilen en küçük nodül çapı 0.5 cm, en büyük nodül çapı 6 cm idi. Benign gruptaki hastalara ait ortalama nodül çapı 2.5 cm idi. Nodül çapı McGill Tiroid Nodül Skoru'nda mevcut olan parametreye göre sınıflandırıldığında 0-1.9 cm aralığında benign grupta 22 (%31.4), malign grupta 42 (%60); 2-2.9cm aralığında benign grupta 16 (%37.1), malign grupta 13 (18.6); 3-3.9 cm aralığında benign grupta 12 (%17.1), malign grupta 8 (%11.4); 4 cm ve üzerinde ise benign grupta 10 (%14.3), malign grupta 7 (%10) hasta vardı. McGill Tiroid Nodül Skoru benign grupta 1-16 arası değişkenlik gösterirken ortanca değeri 6, ortalama değer ise 5.7 olarak hesaplandı. McGill Tiroid Nodül Skoru malign grupta en düşük 3, en yüksek 23 olarak kaydedildi. Malign gruptaki hastalarda ise McGill Tiroid Nodül Skoru ortanca değeri 12, ortalama değeri ise 12.3 idi. Benign ve malign gruptaki hastalara ait yaş, cinsiyet, nodül çapı ve McGill Tiroid Nodül Skoru parametrelerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastalara ait yaş, cinsiyet, nodül çapı, MTNS verilerinin benign ve malign gruplardaki dağılımı

	Benign	Malign
Yaş (yıl), ortalama±SD	51.07±13.4	45.47±13.4
ortanca(min-max)	53 (20-79)	43 (19-75)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	20 (28.6)	20 (28.6)
Kadın	50 (71.4)	50 (71.4)
Nodül çapı (cm)		
ortalama±SD	2.5±1.2	1.9±1.3
ortanca (min-max)	2.3 (0.5-6)	1.4 (0.2-6)
Nodül çapı (cm)		
n(%)		
0-1.9	22 (31.4)	42 (60)
2-2.9	16 (37.1)	13 (18.6)
3-3.9	12 (17.1)	8 (11.4)
>4	10 (14.3)	7 (10)
MTNS, ortalama±SD	5.7±2.8	12.3±4.5
ortanca (min-max)	6 (1-16)	12 (3-23)

MTNS: McGill Tiroid Nodül Skoru

Nodül çapı subgruplarında 0-1.9 cm aralığında 14'ü (%21.9) erkek 50'si (%78.1) kadın olmak üzere 64 hasta vardı. Bu gruptaki hastalara ait ortalama yaş 46.2 idi. 0-1.9 nodül çapı olan hastaların McGill Tiroid Nodül Skoru 1-21 arasında değişkenlik gösterirken, ortalama değer 8.1, ortanca değer 9 olarak hesaplandı.

2-2.9 cm aralığında nodül çapı olan 9 (%23.1) erkek ve 30 (%76.9) kadın hasta vardı. Bu hastalara ait ortalama yaş 45.7 idi. En düşük McGill Tiroid Nodül Skoru 2, en yüksek McGill Tiroid Nodül Skoru 23 olarak kaydedildi. Bu gruptaki hastalara ait McGill Tiroid Nodül Skoru ortalama değeri 8.3, ortanca değer 7 idi.

Nodül çapı subgruplarında 3. Gruptaki hastalar 3-3.9 cm nodül çapına sahip hastalardı. Bu gruptaki toplam 20 hastanın 7'si (%35) erkek, 13'ü (%65) kadın idi. 30-74 yaş aralığında olan hastalara ait ortalama yaş 53.4 idi. Bu gruptaki hastalara ait McGill Tiroid Nodül Skoru 4-17 arasında değişkenlik gösterip, ortalama McGill Tiroid Nodül Skoru 10.5, ortanca McGill Tiroid Nodül Skoru 10 olarak hesaplandı.

4 cm ve üzeri nodül çapı olan 17 hastanın 10'u (58.8) erkek, 7'si (%41.2) kadındı. Bu gruptaki hastalara ait ortalama yaş 55.5 idi. En düşük McGill Tiroid Nodül Skoru 6, en yüksek McGill Tiroid Nodül Skoru 23 olan bu gruptaki hastalara ait ortalama McGill Tiroid Nodül Skoru 12.3, ortanca McGill Tiroid Nodül Skoru değeri ise 9 olarak bulundu.

0-1.9 cm nodül çapı olan 64 hastanın 22'si (%34.4) benign patolojiye sahipken, 42'si (%65.6) malign patolojiye sahipti. 2-2.9 nodül çapı olan 39 hasta vardı ve bunların 26'sı (%66.6) benign patolojiye, 13'ü (%33.4) malign patolojiye sahipti. Çalışmadaki 20 hastanın nodül çapı 3-3.9 cm aralığındaydı ve bu hastaların 12'si (%60) benign gruptaki hastalar, 8'i (%40) malign gruptaki hastalardı. 4 cm ve üzeri nodül çapına

sahip toplam 17 hastanın 10'u (%58.8) benign patolojiye, 7'si (%41.2) malign patolojiye sahipti.

Nodül çapı subgrupları arasında hastaların yaşları ve MTNS bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında oluşan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.013$ ve $p=0.007$) ve oluşan farklılık tümör çapı >4 cm olan gruptan kaynaklanmaktaydı. Ayrıca nodül çapı subgrupları ile patoloji sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında oluşan farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$). Nodül çapı subgruplarının demografik verileri ve McGill Tiroid Nodül Skoru parametrelerinin dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

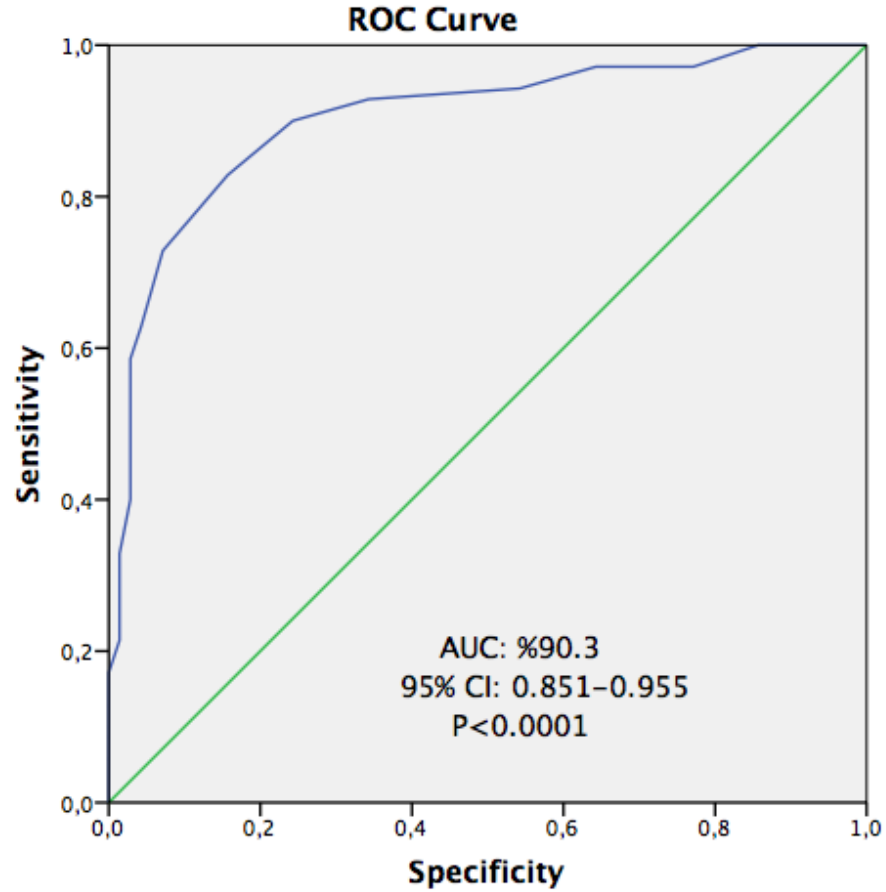
Tablo 5. Nodül çapı subgruplarının demografik ve MTNS dağılımı

	0-1.9 cm	2-2.9 cm	3-3.9 cm	≥ 4 cm	P değeri
Yaş (yıl)	46.2 $\pm$ 12.5 46 (19-73)	45.7 $\pm$ 15.4 43 (20-79)	53.4 $\pm$ 11.8 55 (30-74)	55.5 $\pm$ 11.9 57 (29-75)	0.013*
MTNS	8.1 $\pm$ 4.8 9 (1-21)	8.3 $\pm$ 4.1 7 (2-23)	10.5 $\pm$ 4.6 10 (4-17)	12.3 $\pm$ 6.5 9 (6-23)	0.007*
Cinsiyet					0.018**
Erkek	14 (21.9)	9 (23.1)	7 (35)	10 (58.8)	
Kadın	50 (78.1)	30 (76.9)	13 (65)	7 (41.2)	
Patoloji, n(%)					0.008**
Benign	22 (34.4)	26 (66.6)	12 (60)	10 (58.8)	
Malign	42 (65.6)	13 (33.4)	8 (40)	7 (41.2)	

MTNS: McGill Tiroid Nodül Skoru

* ANOVA ve ** Ki-kare testi kullanıldı.

McGill Tiroid Nodül Skoru için cutoff belirlemek amacıyla patoloji sonucu primer endpoint alınarak ROC analizi yapıldı. ROC analizine göre McGill Tiroid Nodül Skorunun sensitivitesi %82.9, spesifitesi %84.3 olacak şekilde cutoff McGill Tiroid Nodül Skoru değeri 8.5 olarak hesaplandı. Cutoff değerinin sensitivite, spesifite ve eğri altında kalan (AUC) değeri verildi (Grafik1).



Grafik 1. Patoloji sonucu primer endpoint alınarak MTNS için cutoff belirlemek amacıyla yapılan ROC eğrisi

McGill Tiroid Nodül Skoru'na göre cutoff 8.5 olacak şekilde hastalar benign ve malign gruplara ayrıldı. Buna göre McGill Tiroid Nodül Skoru 9 ve üzerinde toplam 69 hasta vardı. Bunların 58'i histopatolojik olarak tiroid papiller kanser tanısı alan hasta, 11'i ise histopatolojik olarak benign nodüler hastalık tanısı alan hastalardı. McGill Tiroid Nodül Skoru 9'un altında olan 71 hastanın 59'u benign gruptaki hastalardan, 12'si ise malign gruptaki hastalardan oluşmaktaydı. Cutoff değeri 8.5 olacak şekilde McGill Tiroid Nodül Skoru için sensitivite $58/70= \%82.8$ olarak hesaplanırken, spesifite $59/70= \%84.2$ olarak bulundu. Cutoff değerine göre benign ve malign gruptaki hastaların dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. MTNS'na göre cutoff 8.5 olacak şekilde benign ve malign hasta sayıları dağılımı

MTN Skoru		Patoloji		Toplam
		Malign	Benign	
	Malign	58	11	69
	Benign	12	59	71
	Toplam	70	70	140

5. TARTIŞMA

Tiroidde nodül, ülkemizde sık görülen bir sağlık sorunudur. Tiroid nodüllerine yaklaşımda anamnez, fizik muayene, görüntüleme tetkikleri ve TİİAB sık kullanılır (40). Nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması hastaya yapılacak tedavi yaklaşımını seçmede önem arz etmektedir.

Son 20-25 yıllık dönem içinde USG, giderek artan bir performansla, daha küçük boyutlu tiroid nodüllerini ortaya koymaktadır. Bu gelişme ve tetiklediği bir dizi çalışma sonucu, asemptomatik bireylerin çok önemli bir yüzdesinde tiroid nodüllerinin bulunduğu ve bu nodüller içindeki malignite sıklığının, palpe edilen nodüllerden farklı olmadığı ortaya konulmuştur (41). Toplumun yaklaşık yarısında nodül varlığını ortaya koyan USG, bu nodüllerin benign ya da malign ayrımını tek başına aynı başarı ile gerçekleştirememektedir. USG’de saptanan nodüllerde %5-13 arasında değişen rakamlarla malignitenin bulunması, konu ile ilgili klinik hekimler açısından önemli bir sorun oluşturmalarının yanında, özellikle sağlık ekonomisi açısından da büyük bir problemdir (41-44). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hiç bir ultrasonografik nodül özelliğinin tek başına malign-benign ayrımını yapmada tam ve güvenilir şekilde yapamadığı gösterilmiştir. Ancak bazı özelliklerin tek başlarına ya da diğerleri ile beraber kullanımı ile nisbeten yüksek bir karakterizasyon başarısı sağlanabilmektedir. Bu özellikler arasında, nodülün ağırlıkla solid yapıda olması, sınır düzensizliği, hipoekojenite, ön-arka çapının transvers çaptan fazla olması, kalsifikasyon varlığı, santral ağırlıklı intranodüler kanlanma artışı, çevresel kuşkulu lenf nodlarının bulunması sayılabilir (41,45)

USG’de şüpheli saptanan nodüllere TİİAB uygulanır. TİİAB, uygulaması basit, tehlikesiz, tekrarlanabilir ve buna karşın kanser bağlamında tanı değeri yüksek bir

yaklaşımıdır (46). TİİAB’de nondiagnostik aspirasyon %7-25 düzeyindedir. Benign nodüllerde de %5-15 oranında yalancı negatiflik bildirilmiştir. Malign sitolojide sensitivite %98-99 civarındadır. İntermedier sitolojide ise değerlendirme güçtür ve bunların da %70-90’ı temelde benignidir. Geri kalan %10-30’u ise adenomatöz hiperplazi veya neoplaziler oluşturur (6,46-48).

USG ve TİİAB’nin tek başlarına ya da beraber kullanılmasıyla bile bazı tiroid nodüllerinde hastaya yaklaşım anlamında arada kalınmakta ve tedavide gecikme ve tekrarlayan tetkiklerle maliyette artışa neden olmaktadır. Bu nedenle preoperatif olarak kanıta dayalı bir skora sistemi olan McGill Tiroid Nodül Skoru, tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli hale gelmektedir (8). MTNS kanıta dayalı bir skora sistemi olmasına karşın literatürde bu sistemle ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan az sayıdaki çalışmanın yurtdışı kaynaklı olması nedeniyle de MTNS ne yazık ki ülkemizde cerrahlar tarafından tiroid nodülüne yaklaşımda çok tercih edilmemektedir. MTNS için tam bir cutoff değerinin olmaması da bir başka problemidir. Bu belirsizliklerin netleştirilmesi amacıyla her geçen gün dünyanın çeşitli merkezlerinden bildirilen raporlara ilave olması ve literatüre katkı yapması adına tiroide nodül nedeniyle opere edilen 140 hastaya ait verilerin değerlendirildiği çalışmamızda klinikopatolojik değişkenler ile MTNS arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre MTNS için cutoff değeri 8.5 olarak bulundu. MTNS’na göre cutoff 8.5 olacak şekilde hastalar tekrar kategorize edildiğinde MTNS’nun sensitivitesi %82.8, spesifitesi %84.2 olarak bulundu. Ayrıca nodül çapı subgruplarının birbiri ile karşılaştırılmasında yaş ve McGill Tiroid Nodül Skoru ile nodül çapı arasında istatistiksel ilişki saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda

tiroidde nodülü olan ve özellikle TİİAB'nin yardımcı olamadığı, USG bulgularına göre yüksek riskli hasta gruplarında preoperatif dönemde MTNS'nun malignite riskini belirlemede kolay uygulanabilir ve güvenli bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde çok fazla çalışma olmamasına rağmen Varshney ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı ve 437 hastayı kapsayan çalışmada MTNS ile malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına karşın MTNS için bir cutoff değeri belirlenememiştir (35). Yine Khalife ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı 101 hastayı kapsayan çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızın bir üstünlüğü olarak cutoff değerinin belirlenmesi literatüre katkı sağlayabilir.

Nodül boyutu ile MTNS ve malignensi arasındaki ilişki bilinmesine rağmen çok küçük çaplı nodüllerin de malign olabileceği unutulmamalıdır. Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nodül boyutunun malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, özellikle 4 cm ve üzeri nodülü olan hastalarda MTNS ve malignite ile ilişki saptanmıştır. MTNS parametrelerinden biri olan nodül büyüklüğünün sonuçları etkilemesi söz konusu olabilse de şimdiye kadar yapılan bir çok çalışmayla uyumlu olduğu görülmektedir. Khalife ve arkadaşlarının yaptığı ve 101 hastayı dahil ettikleri çalışmada da 4 cm ve üzeri nodülü olan hastalarda malignensi ihtimali artmıştır. Ancak çalışmada benign patolojili hastalarda da yüksek oranda 4 cm ve üzeri nodül bulunması nedeniyle nodül çapını malignensi için tek başına zayıf bir gösterge olarak tanımlamışlardır (8).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında öncelikle retrospektif olması ve az hasta sayısı olmasıdır. Ayrıca MTNS parametrelerinden olan HBME-1 varlığı ve BRAF mutasyon varlığı TİİAB sitoloji sonuçlarında ne yazık ki ülkemizde rutin olarak çalışılmamaktadır. Bu da daha geniş hasta popülasyonu ile çalışma yapılmasını

kısıtlamakta ve MTNS'nun tam olarak hesaplanmasına imkan vermemektedir. Oysa ki yapılan in vivo ve in vitro modelleri çalışmalarda BRAF aktivasyonunun dediferansiyon ve proliferasyon üzerine biyolojik etki ederek malign transformasyona neden olduğu ve agresif bir tümör davranışına neden olduğu gösterilmiştir (50).

Sonuç olarak tiroide nodülü olan ve özellikle TİİAB'nin yardımcı olamadığı, USG bulgularına göre yüksek riskli hasta gruplarında, preoperatif dönemde MTNS'nun malignite riskini belirlemede kolay uygulanabilir ve güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu durumun daha anlamlı hale gelebilmesi için prospektif ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamız yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmada MTNS için cutoff değeri 8.5 olarak saptanmış olup, McGill Tiroid Nodül Skoru 9 ve üzerinde olan hastalar malignite için yüksek riskli kabul edilip tedavi ve takip algoritması buna göre yapılabilir. MTNS preoperatif dönemde yüksek riskli hasta popülasyonunu belirlemede kolay uygulanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için yüksek hasta sayılı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır



7. KAYNAKLAR

1. Tan GH; Gharib H. Thyroid incidentolamas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Aann Intern Med. 1997;126:226-31
2. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academicinstitution. Thyroid 2009; 19:1215-1223
3. Yoon JH, Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Inadequate cytology in thyroid nodules: should we repeat aspiration or follow-up? Ann Surg Oncol 2011; 18:1282-1289
4. Haider AS, Rakha EA, Dunkley C, Zaiton AM. The impact of using defined criteria for adequacy of fine needle aspiration cytologyof the thyroid in routine practice. Diagn Cytopathol 2011; 39:81-86
5. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions accordingto the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2010; 134:450-456
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11): 1167-214
7. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES,et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(11):4924-7
8. Khalife S, Bouhabel S, Forest VI, Hie MP, Rochon L, Tamilia M, Payne RJ. The McGillThyroid Nodule Score's (MTNS+) role in the investigation of thyroid

nodules with benign ultrasound guided fine needle aspiration biopsies: a retrospective review. Journal of Otolaryngology-Head&Neck Surgery 2016;45:29

9. Scheffler P, Forest VI, Leboeuf R, Florea AV, Tamilia M, Sands NB, et al. Serum thyroglobulin improves the sensitivity of the McGill Thyroid Nodule Score for well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2014; 24(5):852-7
10. Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid diseases. N England J Med 338:1438-1447, 1998
11. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K. Chapter 34, pp 947
12. John B. H., Leslie J.S. Thyroid in Sabiston Text-Book of Surgery 18th Edition. Sectin 8, Chapter 36, page 917-955
13. Brunicaardi 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, pp 1523-1525
14. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 8th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Geçim İE, Demirkan A. Chapter 37, pp1451-1454
15. Cheung P: Medical and surgical treatment of endemic goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 15-21
16. Barsano CP: Other forms of primary hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RE (eds): The Thyroid, 6th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, p 956

17. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K. Chapter 34, pp 956
18. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K. Chapter 34, pp 957-958
19. Knecht H, Saremaslani P, Hedinger C: Immunohistological findings in Hashimoto's thyroiditis, focal lymphocytic thyroiditis, and thyroiditis de Quervain: Compaarative study. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 393:215-231, 1981
20. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K. Chapter 34, pp 958-961
21. Harada T, Katagiri M, Ito K: Hyperthyroidism: Graves disease and toxic nodular goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp47-53
22. Brunicaardi 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, pp 1540-1544
23. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patient with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2009;19;1167-1214

24. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19:565-612
25. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104-1139
26. Solbiati L, Charboneau WJ, Osti V, James ME. The Thyroid Gland. Diagnostic Ultrasound. Associate Editor: Johnson MJ. 3th. Elsevier Mosby. St. Louis.Missouri. 2005, pp: 735 – 770
27. Edmund S. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-665
28. Atkins LH. The thyroid. In: Freeman LM ed. Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging. Third edition. Orlando, FL: CRC Press, 1984, p. 1275
29. Molich ME, Beck JR et al. The cold thyroid nodule. An analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984; 5: 185
30. Alderson JB and Webb AJ. Fine needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 292
31. Studer S, Ramelli F. Simple goiter and its variants. Euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr Rev* 1982p 3: 40.
32. Simeone JF, Daniels GH et al. High resolution real-time sonography of the thyroid. *Radiology* 1982; 23: 48
33. Landgarten S, Spencer RD. A study of natural history of hot nodule. *Yale J Biol Med* 1973; 46: 259

34. Livadas DT, Katoulas OB et al. The co-existence of thyroid malignancy with autonomous hot nodules of the thyroid. *Clin Nucl Med* 1977; 2: 350
35. Varshney R, Forest VI, Mascarella MA, Zawawi F, Rochon L, Hier MP, Mlynarek A, Tamilia M, Payne RJ. The McGill thyroid nodule score- does it help with indeterminate thyroid nodules? *Journal of otolaryngology- Head&Neck Surgery* (2015) 44:2
36. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 24:891, 2000.
37. Thompson NW. Thyroid Gland. in: Greenfield LJ, ed. *Surgery, scientific principles and practise*, 2nd ed. New York: Lippincott -Raven Publishers. Chap: 56, pp: 1283-308,1997.
38. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al: Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 22:718-724, 1998
39. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al: The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228:320-330, 1998
40. Girardi FM, da Silva LM, Flores CD: A predictive model to distinguish malignant and benign thyroid nodules based on age, gender and ultrasonographic features. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017
41. Frates MC, Benson BC, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800

42. Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q* 2003;19:162-176
43. Chan BK, Desser TS, McDoughall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-1090
44. Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: Indications and techniques, pearls and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:267-271
45. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-691
46. Hegedüs L. (2001); *Thyroid Ultrasound; Endocrinology and Metabolism Clinics Of North America* 30:339
47. Belfiore A, La Rosa GL (2001); *Fine Needle Aspiration Biopsy of Thyroid; Endocrinology and Metabolism Clinics Of North America* 30:361
48. Gharib et al. 2009. AACA/ EMA/ ETA Thyroid nodule Guidelines, ETA web
49. Park CJ, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, Kwak JY: Thyroid nodules with nondiagnostic cytologic Results: Follow-up management using ultrasound patterns based on the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *AJR* 2018;210:1-6
50. Ward LS, Morari EC, Leite JL, Bufalo NE, Guilhen ACT, De Araujo PP, Tincani AJ, Assunção LVM, Matos PS: Identifying a risk profile for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/5