

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ
SONUCU FOLİKÜLER NEOPLAZM YA DA
FOLİKÜLER NEOPLAZM ŞÜPHESİ VEREN
YAYMA OLARAK GELEN TİROİT
NODÜLLERİNDE ANNEXİN A2 PROTEİNİN
MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ TANISAL
ROLÜ**

Dr. Ramazan YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Erdem KARADENİZ

ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tiroit Bezi Embriyolojisi.....	4
2.3. Cerrahi Anatomi	5
2.3.1. Tiroit Bezinin Arterleri	7
2.3.2. Tiroit Bezinin Venleri	8
2.3.3. Tiroit Bezinin Lenfatikleri	9
2.3.4. Tiroit Bezinin İnnervasyonu	9
2.3.5. Tiroit Bezi Histolojisi	13
2.3.6. Tiroit Bezi Fizyolojisi	14
2.4. Tiroit Bezinin Nodüler Patolojileri.....	16
2.4.1. Giriş	16
2.4.2. Etiyoloji	16
2.4.3. Tanı	17
2.4.3.1. Öykü	17
2.4.3.2. Fizik Muayene.....	17
2.4.3.3. Laboratuvar Bulguları	18
2.5. Tiroit Bezi Görüntülemeleri	19
2.5.1. Direkt Grafi.....	19
2.5.2. Ultrasonografi (USG)	20
2.5.3. Renkli Dopler USG.....	22
2.5.4. US Elastografi.....	23
2.5.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	23

2.5.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	24
2.5.7. Tiroit Sintigrafisi.....	24
2.5.8. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	25
2.6. Tiroit Biyopsisi	26
3. TİROİT BEZİNİN NEOPLASTİK LEZYONLARI	29
3.1. Tiroidin Benign Tümörleri	30
3.2. Tiroidin Malign Tümörleri	30
3.2.1. Diferansiye Tiroit Kanseri	31
3.2.1.1. Papiller Tiroit Karsinomu	32
3.2.1.2. Foliküler Tiroit Karsinomu	34
3.2.1.3. Hurthle Hücreli Karsinom.....	36
3.2.2. Medüller Tiroit Kanseri	38
3.2.3. Anaplastik Tiroit Karsinomu	41
3.3. Tiroit Karsinomlarında Evreleme.....	42
4. TİROİD KARSİNOMU VE ANNEXİN A2.....	43
4.1. Annexin A2	43
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	48
5.1. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	49
6. BULGULAR	50
7. TARTIŞMA	57
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	79
EK-1: Çalışma Formu	79
EK-2: Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurul Onayı.....	80
EK-3: Cerrahi Bilimler Kurul Onay	81
EK-4 : Etik Kurul Onayı.....	84

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Tiroit Nodülünde İleri Tetkik Gerektiren Semptom ve Bulgular	18
Tablo 2.2. Tiroit Nodüllerinin Malign ve Benign Farkını Ortaya Koymada Faydalanılan Ultrasonografik Belirteçler	20
Tablo 2.3. Tiroit Nodüllerinin Değerlendirilmelerinde Kullanılan American Thyroid Association (ATA) Sınıflaması ve American College of Radiology (ACR) Tarafından Yayınlanmış Olan TIRADS Sınıflaması	22
Tablo 2.4. Tiroit Sitopatolojisi Raporlaması İçin Bethesda Sistemi 2017	28
Tablo 3.1. Tiroit tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 Sınıflaması	29
Tablo 3.2. Multipl Endokrin Neoplazi Alt Tipleri	39
Tablo 3.3. Tiroit Karsinomları TNM Evreleme Sistemi	42
Tablo 6.1. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Yaş ile Karşılaştırılması	50
Tablo 6.2. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Cinsiyet ile Karşılaştırılması	50
Tablo 6.3. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Dominant Nodül Çapı ile Karşılaştırılması	52
Tablo 6.4. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Nodül Ekojenitesi ile Karşılaştırılması	53
Tablo 6.5. Hastalara Uygulanan Operasyon Şekli.....	53
Tablo 6.6. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Serum Annexin A2 Düzeyi ile İlişkisinin ROC Analizi.....	54
Tablo 6.7. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Doku Annexin A2 Düzeyi ile Karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroit bezi Embriyolojisi	4
Şekil 2.2. Tiroit Bezi Anatomisi	5
Şekil 2.3. Tiroit Bezi Transvers Düzlem Anatomisi	6
Şekil 2.4. Tiroit Bezine Komşu Strep Kasları	6
Şekil 2.5. Tiroit Bezi Arter ve Venleri	8
Şekil 2.6. Tiroit Bezinin Lenfatikleri	9
Şekil 2.7. Rekürren Laringeal Sinirin Tiroit Sağ Lob Ekarte Edildikten Sonraki Yandan Görünüşü	10
Şekil 2.8. Nervus Vagus ve Rekürren Laringeal Sinir	12
Şekil 2.9. Tiroit Bezinin Histolojik Kesiti	13
Şekil 2.10. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroit Aks	15

GRAFİKLER

Grafik 6.1. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Yaş ile Karşılaştırılması.....	51
Grafik 6.2. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Nodül Çapı ile Karşılaştırılması	52
Grafik 6.3. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Serum Annexin A2 Düzeyi ile Karşılaştırılması	55
Grafik 6.4. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Doku Annexin A2 Düzeyi ile Karşılaştırılması	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: American College of Radiology
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AFP	: Alfa Feto Protein
AIFTC	: Kapsüllü Anjiyoinvaziv Foliküler Tiroit Karsinomu
AJCC	: American Joint Commission on Cancer
ANXA2	: Annexin A2
APUD	: Amin Precursor Uptake Decarboxylase
ATA	: American Thyroid Association
ATK	: Anaplastik Tiroit Karsinomu
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
BM	: Bazal Membran
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Karsinom
CA-125	: Kanser Antijeni 125
Ca ²⁺	: Kalsiyum iyonu
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye Tiroit Karsinomu
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay
ERK	: Hücre Dışı Sinyal Ayarlı Kinaz
FAK	: Fokal Yapışma Kinaz
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FLUS	: Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon
FN	: Foliküler Neoplazi
FNAB	: Fine Needle Aspiration Biopsy
FTK	: Foliküler Tiroit Karsinomu
FVPTK	: Foliküler Varyant Papiller Tiroit Karsinomu
HE4	: Human Epididymis Protein 4
I123	: İyot 123

I131	: İyot 131
IHC	: İmmünohistokimyasal
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
İTA	: İnferior Tiroidal Arter
KDa	: Kilodalton
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MEN	: Multip Endokrin Neoplazi
MIFTK	: Minimal İnvazif Foliküler Tiroit Karsinomu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	: Medüller Tiroit Kanseri
NCI	: Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
NIFTP	: Non-invazif Foliküler Tiroit Neoplazm
PA	: Plazminejen Aktivatörleri
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PG	: Pikogram
Pİ	: Pulsatilité İndeksi
PLA2	: Fosfolipaz A2
PTK	: Papiller Tiroit Karsinomu
RAİ	: Radyoaktif İyot
Rİ	: Rezistivite İndeksi
RLS	: Rekürren Larengeal Sinir
SFN	: Suspicious for Follicular Neoplasia
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
STA	: Süperior Tiroit Arter
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
Tc-99m	: Teknesyum 99m
TI-201	: Talyum 201
TIRADS	: Thyroid İmage Reporting and Data System

TİİAB	: Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TNM	: Tümör Lenf Nodu Metastaz
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon
uPA	: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör
uPAR	: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü
USG	: Ultrasonografi
WIFTC	: Yaygın İnvaziv Foliküler Tiroit Karsinomu
YY	: Yüzyıl



TEŞEKKÜR

Tez konumun bulunması, planlanması ve çalışmanın yürütülmesi sırasındaki yardım ve yönlendirmeleri nedeniyle değerli tez danışmanım Doç. Dr. Erdem KARADENİZ ' e, uzmanlık eğitimim boyunca engin tecrübeleri ile beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN, Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY, Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK, Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK, Dr. Öğr. Üyesi Ercan KORKUT, Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR, Dr. Öğr. Üyesi Esra DIŞÇI, Dr. Öğr. Üyesi Necip ALTUNDAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Salih KARA 'ya numunelerin çalışılmasında fevkalade yardımları olan Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK 'e verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yardımları bulunan Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALI ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sinan YILMAZ 'a birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Genel Cerrahi Anabilim Dalında görevli asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize, çalışmaya katılan hastalara,

Ayrıca bana her zaman destek olan canım annem, babam ve kardeşlerime, sevgili eşim Dr. Esra YAVUZ ' a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ramazan YAVUZ

ÖZET

İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUCU FOLİKÜLER NEOPLAZM YA DA FOLİKÜLER NEOPLAZM ŞÜPHESİ VEREN YAYMA OLARAK GELEN TİROİT NODÜLLERİNDE ANNEXİN A2 PROTEİNİN MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ TANISAL ROLÜ

Amaç: İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu foliküler neoplazm (FN) ya da foliküler neoplazm şüphesi veren yayma olarak gelen tiroit nodüllü olgularda preoperatif periferik kan örneğinden elde edilen serum ve peroperatif alınan doku örneğinden çalışılacak Annexin A2 proteininin maligniteyi öngörmedeki tanısal rolünü ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Endokrin Servisinde Mart 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında Tiroit İİAB sonucu FN veya Foliküler Neoplazm Şüphesi Veren Yayma içeren patolojilere sahip yatan ve operasyon planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Toplam olgu sayısı, 34 (% 75,6) kadın ve 11 (% 24,4) erkek olmak üzere 45 hastadır. 45 olgunun patoloji sonuçlarına göre 26 (% 57,8) tanesi benign, 19 (% 42,2) tanesi malign histopatolojik tanılar almıştır. Benign hasta grubunun yaş ortalaması 44 ± 15 ve sıra ortalaması 43, malign hasta grubundaki yaş ortalaması 49 ± 12 ve sıra ortalaması 49 olup iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($P>0,05$).

Ultrasonografi (USG) bulgularına göre İİAB yapılan nodülün en uzun boyutu göz önüne alındığında en düşük çap 10 mm en büyük çap 73 mm olup çap ortalamaları 28 ± 13 idi. Patolojisi benign hasta grubunun nodül çap ortalaması 26,27 mm ve malign gelen hasta grubunun nodül çap ortalaması 31,7 mm idi. Benign ve malign hasta grubu arasında nodül çapı bakımından anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

Tiroit İİAB yapılan nodüllün USG görünümleri; 4 (% 15,4) olguda izoekoik, 19 (% 73,1) olguda hipoeikoik ve 3 (% 11,5) olguda ise hiperekoik görünümdeydi.

Benign ve malign grup ekojenite bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

Benign hasta grubundaki serum Annexin A2 düzeyinin ortalaması 164 ± 72 pg/ml ve sıra ortalaması 147 pg/ml; malign hasta grubundaki ortalaması 228 ± 121 pg/ml ve sıra ortalaması 196 pg/ml olup malign grupta serum Annexin A2 düzeyi benign gruptan daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Benign hasta grubunun doku Annexin A2 düzeyinin ortalaması 184 ± 68 pg/ml ve sıra ortalaması 166 pg/ml ve malign hasta grubunun ortalaması 164 ± 54 pg/ml ve sıra ortalaması 156 pg/ml olup iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($P>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda yaş, cinsiyet, nodül çapları, nodüllerin ekojenite özellikleri parmetreleri ile malignite arasında ilişki saptanmadı. Doku Annexin A2 düzeyi değerlendirmesinde benign ve malign olgularda ayırt ettirici bir Annexin A2 eşik değeri izlenmedi. Malign ve benign nodüller arasındaki en ayırt ettirici özelliğin serum Annexin A2 düzeyi olduğunu saptandı. Malign olgularda serum Annexin A2 düzeyi yüksek izlendi. Bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte İİAB sonuçları malignite yönünden şüpheli olan tiroit nodüllü olgularda preoperatif dönemde ölçülen serum Annexin A2 düzeyinin hasta yönetiminde önemli rol oynayabileceğini gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Tiroit nodülü, Annexin A2 proteini, Foliküler neoplazm, İnce İğne, Biopsi

ABSTRACT

THE ROLE OF ANNEXIN A2 PROTEIN IN PREDICTION OF MALIGNANCY WHICH RESULTS SUSPICIOUS FOR FOLLICULAR NEOPLASIA AND FOLLICULAR NEOPLASIA FROM THE FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY

Aim: To reveal the role of Annexin A2 protein level in serum, which obtain from periferic blood sample when taken from patient preoperatively, and in thyroid tissue sapmle when obtain from patient peroperatively in prediction of malignancy which patient population results suspicious for follicular neoplasia and follicular neoplasia (fns/fn) from the fine needle aspiration biopsy (fnab).

Material and methods: Patients who had pathology suspicious for follicular neoplasia and follicular neoplasia (fns/fn) from the fine needle aspiration biopsy (fnab and planned for operation between March 2019 and February 2020 in Ataturk University Medical Faculty General Surgery Endocrine Service were included in the study. The Serum and tissue Annexin A2 levels were compared with postoperative histopathologic results.

Results: Of the total 45 patients, 34 (% 75,6) were female and 11 (% 24,4) were male. Pathologic evaluation of 45 patients revealed 26 (57,8%) benign and 19 (42,2%) malignant nodules. The mean age of the benign patient group was 44 ± 15 and the mean of the row was 43, the mean age of the malignant patient group was 49 ± 12 and the mean of the row was 49, and there was no significant difference between the two groups ($P>0,05$).

According to the USG findings, considering the longest size of the dominant nodüle which in single or multiple thyroid nodules, the lowest diameter was 10 mm, the largest diameter was 73 mm, and the mean diameter was 28 ± 13 . The mean diameter of the usg of the patient group whose pathology was malignant was 31.7, and the mean diameter of the benign patient group was 26.27 mm. No significant difference was found between the benign and malign patient groups in terms of nodule diameter.

USG views of the dominant thyroid nodules; It is isoechoic in 4 (15.4%) cases, hypoechoic in 19 (73.1%) cases and hyperechoic appearance in 3 (11.5%) cases. When the benign and malignant groups were compared in terms of echogenicity, no significant difference was found between the two groups ($P > 0.05$).

Serum Annexin A2 level in benign patient group was 164 ± 72 pg / ml and mean line was 147 pg / ml, mean malignant group was 228 ± 121 pg / ml and row mean was 196 pg / ml and serum Annexin A2 level was higher in malignant group than benign group ($p < 0.05$).

The mean tissue level of Annexin A2 of the benign patient group was 184 ± 68 pg / ml, the mean of the row was 166 pg / ml and the mean of the malignant patient group was 164 ± 54 pg / ml and the mean of the row was 156 pg / ml, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: In our study, no relation was found between age, gender, nodule diameter, echogenicity characteristics of the nodules and malignancy. In the evaluation of Tissue Annexin A2 level, no distinctive Annexin A2 threshold value was observed in benign and malignant cases. It was determined that the most distinguishing feature between malignant and benign nodules is Serum Annexin A2 level. Serum Annexin A2 level is high in malignant cases. Although new studies are needed in this area, Serum Annexin A2 level, in patients with FNAB results suspected thyroid nodules, measured in the preoperative period, show that may play an important role in patient management.

Key words: Thyroid nodule, Annexin A2 protein, Follicular neoplasia, Fine Needle, Biopsy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit nodülleri tüm dünyada sıklığı artmakta olan klinik bir sorundur. İyot eksikliği olmayan bölgelerde palpasyonla belirlenen tiroit nodülü prevalansı kadınlarda % 5, erkeklerde % 1 olarak belirtilmektedir(1, 2). Tiroit nodülü terimi, tiroit bezi içinde palpasyonla veya görüntüleme yöntemleri ile çevre tiroit parankiminden ayrı duran lezyonların tanımlanması için kullanılır. Tiroit nodüllerinin klinikte bu kadar üzerinde durulmasının en büyük nedeni altta yatan tiroit kanseri tanısını dışlamaktır.

Kanser riski yaş, cinsiyet, aile öyküsü, radyasyon maruziyeti ve diğer faktörlere bağlı olarak %5-15 arasında değişmektedir(3, 4). Klinik olarak belirgin kanser riski 1 cm üstü nodüllerde daha fazla olduğundan bu nodüllerin İİAB yapılarak değerlendirilmesi gerekir. Nadir de olsa 1 cm'den küçük olan, ancak şüpheli USG bulguları, eşlik eden lenfadenopati, baş-boyuna olan radyoterapi öyküsü, birinci derece akrabalarından birinde veya daha fazlasında tiroit kanseri öyküsü olan hastaların nodülleri de İİAB yapılarak değerlendirilip araştırılmalıdır(5). Tiroit nodüllerinden alınan İİAB sonuçları öncelikle hastalarda tedavinin takip mi yoksa cerrahi mi olacağına karar vermede en önemli faktör olup günümüzde kullanılan altın standart tanı yöntemidir. Cerrahi tedavilerin merkezine İİAB sitolojik sonuçlarının konulması sayesinde, yapılan cerrahi sayılarında azalma ve tiroidektomi piyeslerinde malignite oranlarında artış saptanmıştır(6).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) İİAB'nden alınan sonuçların sitolojik ve morfolojik olarak yorumlanabilmesi için Bethesda sınıflandırma sistemini geliştirmişlerdir. American Thyroid Association (ATA) tarafından yayınlanan Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer kılavuzuna göre tiroit nodül İİAB sonuçları Bethesda sistemi kapsamında 6 kategoride değerlendirilmekte (1-tanısız olmayan / yetersiz, 2-benign, 3-önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS), 4-foliküler neoplazi (FN) / foliküler neoplazi şüphesi, 5-malignite şüphesi ve 6-malign), Bethesda 4 grubunda olan tiroit nodüllerinde nihai patoloji sonuçlarında malignite oranı %15-30 arasında bildirilmektedir. Bu gruptaki hastalara malignite ihtimali

nedeniyle çok sık cerrahi uygulanmakta ve uygulanan cerrahi tedavi sonrasında piyes patolojisi selim gelebilmektedir(7). Bu da bize İİAB sonuçlarının özellikle Bethesda sınıflamasına göre kategori 4' te tek başına malignite tahmininde yeterli olmadığını, gereksiz cerrahilere yol açabildiğini, ek moleküler belirteçlere de ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda Annexin A2 (ANXA2) adlı bir protein insan vücudunda birçok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir. Annexin ailesinin en iyi temsili olan ANXA2, hücrel büyümenin ve sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde kilit rol oynayan kalsiyum bağımlı bir fosfolipid bağlayıcı proteindir(8). 34-36 kDa bir protein olan ANXA2, Ca²⁺ bağımlı bir fosfolipid ve membran bağlayıcı protein ailesine aittir. ANXA2, çekirdekdeki DNA sentezi, sitoplazmada protein taşınması gibi hücre içi lokalizasyonuna bağlı spesifik fonksiyonlarda yer alır. ANXA2 çok çeşitli kanser türlerinde anormal biçimde eksprese edilen ve tümör hücresi adezyonu, proliferasyonu, invazyonu, metastazı ve tümör neovaskülarizasyonuna katılan, böylece kanser büyümesi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan en önemli moleküllerden biridir(9-11). Kanserdeki rol ile ilgili olarak, ANXA2 berrak hücreli renal karsinom, meme karsinomu, servikal kanser, kolorektal karsinom, endometrium kanseri, mide kanseri, hepatoselüler karsinom, akciğer ve over kanseri, pankreas kanalı adenokarsinomu, glioblastom ve ürotelyal karsinom, akut lenfoblastik lösemi lösemi, akut miyeloid lösemi ve multipl miyelomda da aşırı ekspresyonu mevcuttur(12).

Biz bu çalışmada ATA 2017 Tiroit Sitopatoloji Değerlendirme Sistemine göre Bethesda 4 Kategorisinde yer alan Foliküler Neoplazm ya da Foliküler Neoplazm Şüphesi veren yayma içeren tiroit patolojilerine sahip hastaların preoperatif dönemde alınan kan örneklerinden elde edilen serumda ve intraoperatif doku örnekleme yoluyla elde edilen numunelerde ANXA2 protein düzeyleri ile malignite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tiroit bezi adı yazılı kayıtlarda ilk olarak Thomas Whorton'un Adenographia isimli eserinde geçmiştir. Tiroit bezine yönelik ilk cerrahi girişimden bahseden 1170 yılında Roger Frugardi olmuştur. Verilmiş olan tıbbi tedaviye cevapsız kalmış guatrların içerisinde birbirine dik iki seton geçirilmiş ve bu setonlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde iki defa sıkıştırılmış, daha sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp yara iyileşmeye bırakılmıştır. Bütün bunlara rağmen tiroit ile ilgili her türlü cerrahi girişim 19. yy. ortalarına kadar tehlikeli olarak kabul edilmiştir. 1846'da anestezi, 1867'de antisepsi ve 1870'de hemostaz alanındaki gelişmelere paralel olarak tiroit girişimleri daha güvenli hale gelmiştir(13).

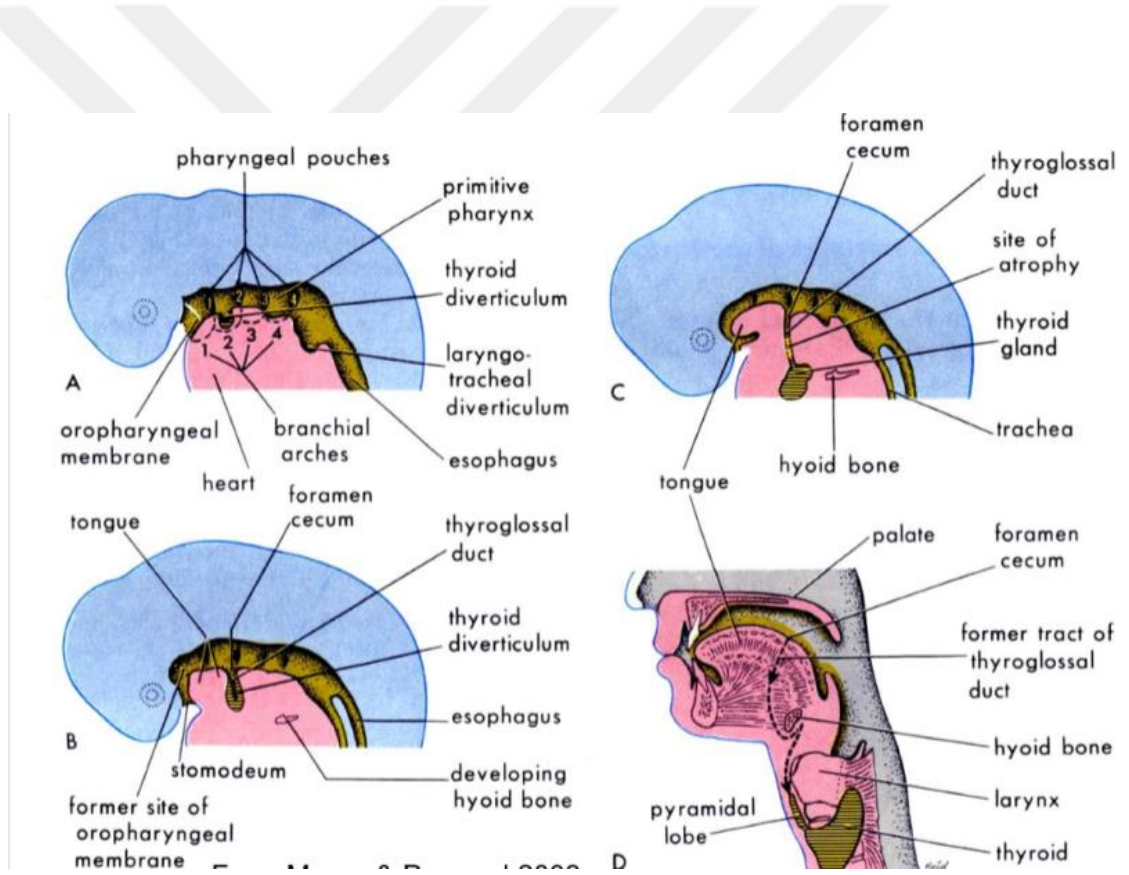
Boyun ön kısmında bulunan bu beze tiroit ismi, kalkana benzerliği nedeniyle verilmiştir (Yunanca; thyreoides). 16. ve 17. yüzyıllarda tiroit bezi anatomik olarak tanımlanmış fakat fonksiyonu tam olarak anlayamamıştır. 19. yy'a geldiğinde ise tiroit bezinin büyümesi (guatr) tanımlanmış ve tedavi için iyottan zengin olan deniz yosunu önerilmiştir. Ancak o yıllarda komplikasyonlar ve ölüm oranlarındaki halihazırdaki yükseklik sebebiyle tiroit bezine yönelik cerrahi işlemlerden kaçınılmıştır. Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829-1894) yüksek başarı oranları ile binlerce tiroidektomi operasyonu yapmışlardır. Billroth'un bir öğrencisi olan Emil Theodor Kocher modern tiroit cerrahisinde bir otör olarak yıllarca saygınlığını korumuştur. Günümüzde uygulanmakta olan mevcut standart cerrahi prosedürlerin şekillenmesine ve yerleşmesine imkan veren çok sayıdaki bu operasyonlarda tiroit dokusunun korunarak travmadan kaçınılması ve titiz çalışma biçimi onun operasyon tekniği bakımından bir lider olarak kabul edilmesini sağlamıştır(14).

20. yy' a geldiğinde ise tiroit fizyolojisi ve tiroit kanserleri ile ilgili bilgiler artmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, epidemiyoloji ve yakın zamanda yaygınlaşan ve gelişme gösteren minimal invaziv tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde günümüzde tiroit hastalıklarının tanı ve tedavisi hızlı ve etkin şekilde yapılabilmektedir(15).

2.2. Tiroit Bezi Embriyolojisi

İntrauterin yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanından orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölümde, tiroit glandı bir divertikül şeklinde oluşmaya başlar ve ventrale doğru büyüme gösterir. Dil köküne açık olan bu divertikül ağzı foramen caecum olarak adlandırılır (Şekil 2.1.).

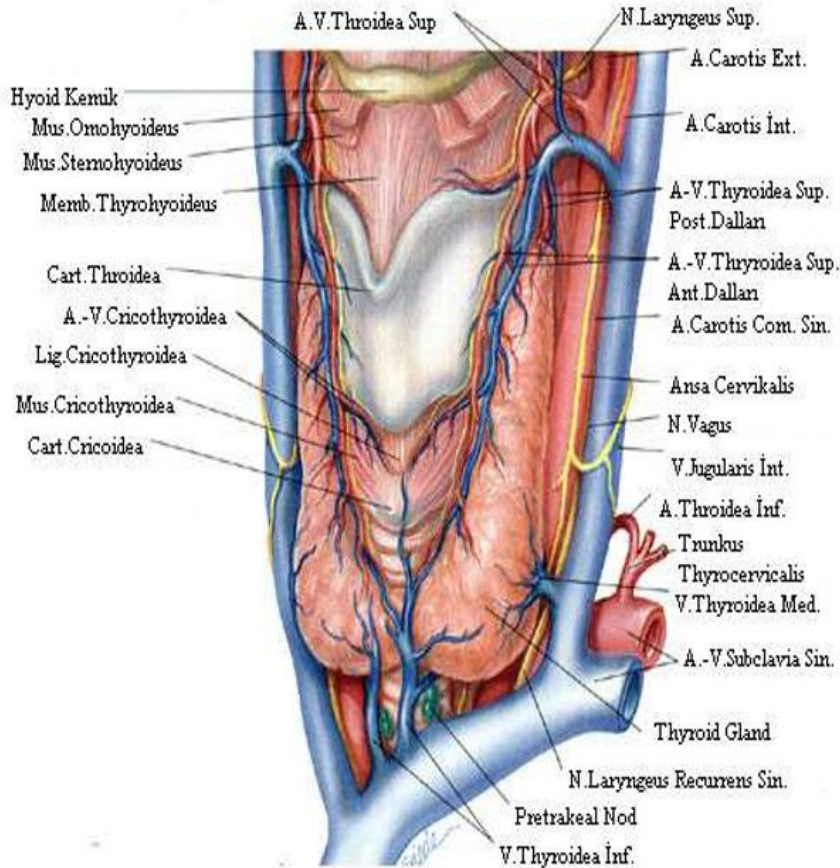
Divertikülün distal lümeni buradaki hücrelerin hızlı proliferasyonu sonucu kapanır. Böylece hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyüme gösterip iki loblu tiroit dokusu haline gelir. Daha sonra boyun orta hattında bulunan hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların ön tarafından aşağıya doğru inmeye başlar(16).



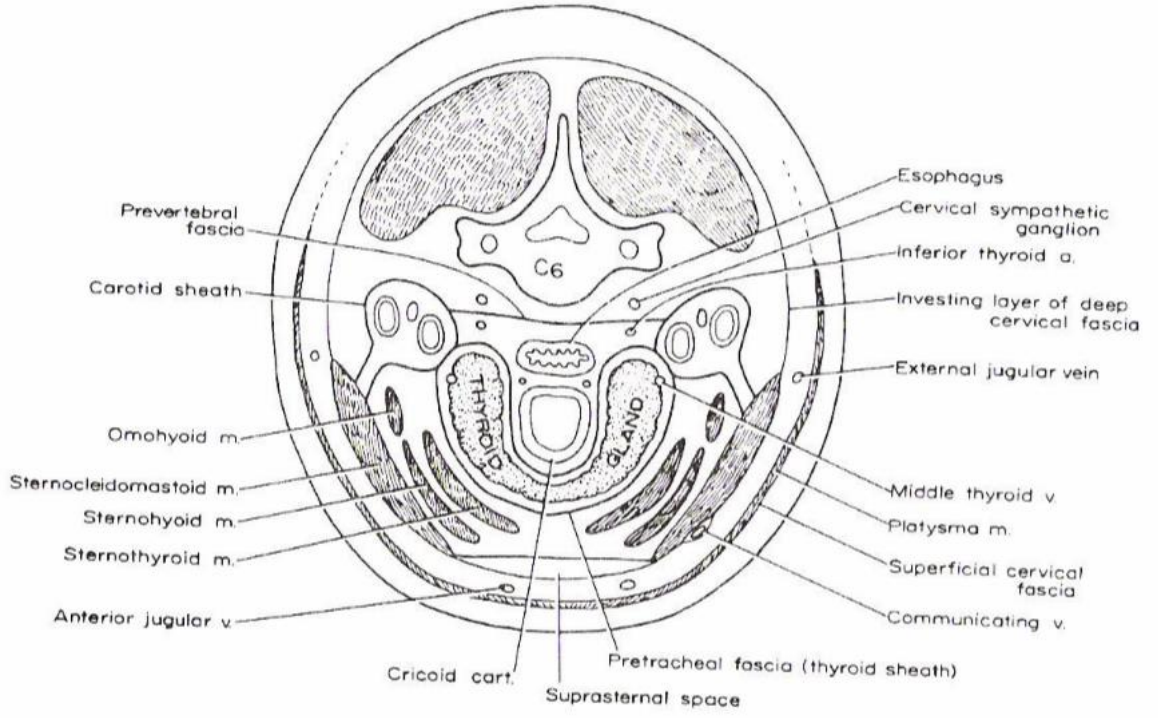
Şekil 2.1. Tiroit Bezi Embriyolojisi(17)

2.3. Cerrahi Anatomi

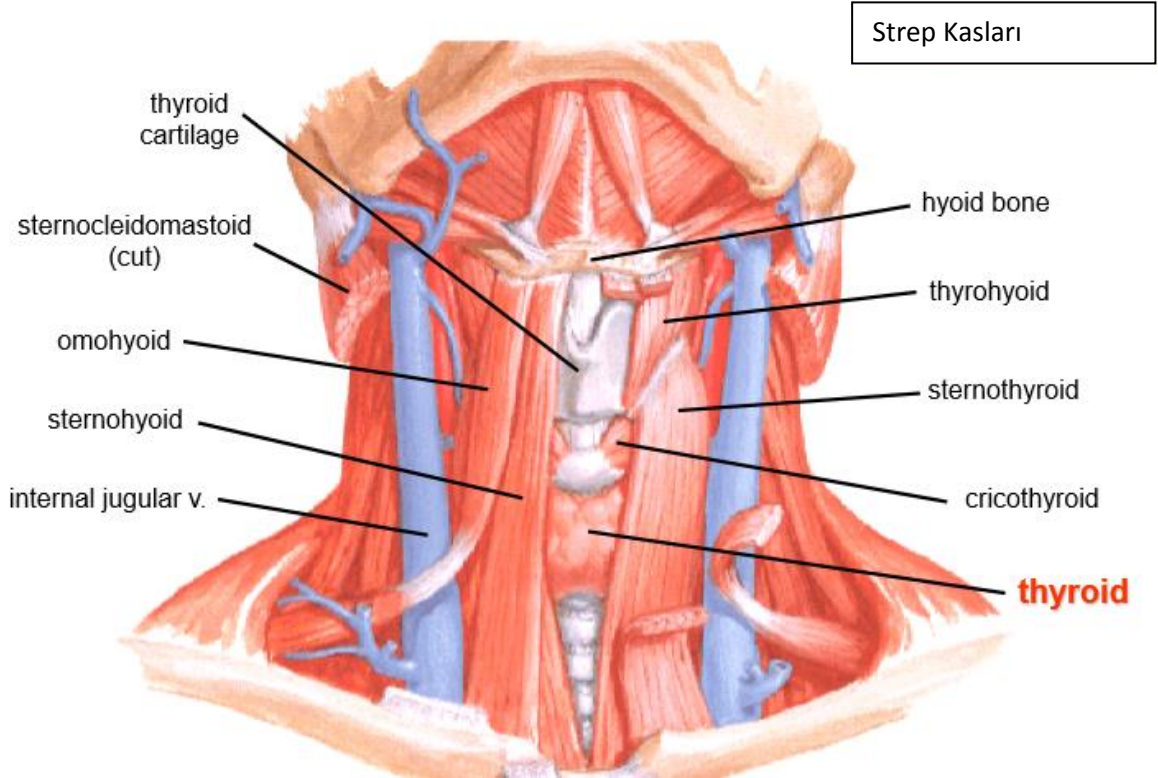
Tiroit bezi açık kahverengi,yapısı sert olan ve infrahyoid kasların arkasında Servikal 5-Torakal 1 vertebra seviyesinde larinksin hemen altında, trakeanın önünde yer alan endokrin bir organdır (Şekil 2.2.). Tiroit bezinin ortalama ağırlığı 15-20 gramdır. Ancak bu değer vücut ağırlığına, yaşa, cinsiyete ve iyot alımına göre değişiklik gösterebilir. Bu bez 4 cm boyunda 2 cm genişliğinde 2-4 cm kalınlığında olup iki lobdan meydana gelir ve bu loblar krikoid kırırdağın inferiorunda bulunan isthmusla orta hatta birbirine bağlanır.Piramidal lob ise hyoid kemiğe doğru uzanım gösteren küçük bir lob şeklinde bulunabilir. Her bir tiroit lobunu trakea ve özefagusla medialden, carotis kılıfı ile posteriordan, sternohyoid, sternocleidomastoid ve sternothyroid kaslarıyla lateral ve anteriordan ayıran bir kat vardır (Şekil 2.3. ve Şekil 2.4.).



Şekil 2.2. Tiroit Bezi Anatomisi(18).



Şekil 2.3. Tiroit Bezi Transvers Düzlem Anatomisi(19).



Şekil 2.4. Tiroit Bezine Komşu Strep Kasları(20).

Tiroit kapsülü, arkada yer alan Berry ligamanı olarak da bilinen posterior süspansör ligamanın içine doğru kondanse olur. Tiroit bezini larengotrakeal komplekse bağlayan esas yapı Berry ligamanıdır. Berry ligamanının kaudalindeki tiroit bezinin posterolateral lobu “Zuckerkanl tüberkülü” olarak isimlendirilmiştir. Bu tüberküller 4. farengeal poştan orijin alan ultimobranşial cisimcikler ile medial tiroit taslağının birleşim noktasında bulunan tiroit bezi kalınlaşmalarıdır ve rekürren larengeal sinir (RLS) ile önemli bir komşuluğa sahiptir(21).

2.3.1. Tiroit Bezinin Arterleri

Tiroit bezi zengin vasküler yapıya sahip bir organdır ve kan akım hızı 5 ml/g/dakika'dır. Tiroit bezinin beslenmesi iki major arterle sağlanır. Bunlar süperior tiroit arter (STA) ve inferior tiroit arter (İTA)'lardır. Ek olarak İma arteri de, tiroidin kan akımına katkı sağlayan bir diğer arterdir. Bu katkı yaklaşık %1,5-12,2 oranındadır. Tüm bu damarsal yapılar gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroit parankimi içinde birbirleriyle anastomoz yaparlar(22) (Şekil 4) .

STA, eksternal karotid arterin ilk dalıdır, tiroit kartilajının hemen üst kısmından çıkar. Bu arter tiroit loblarının üst polünde ön ve arka dallara ayrılır(23).

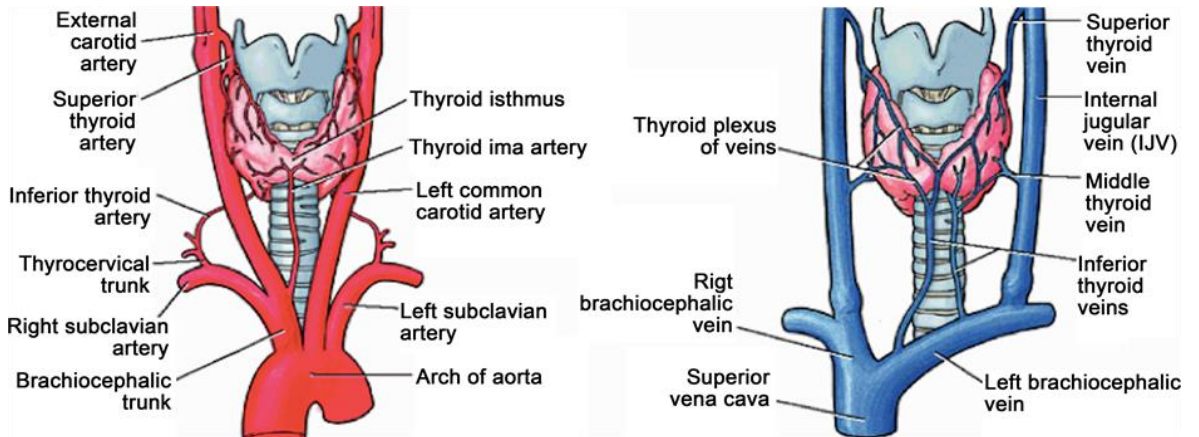
STA, krikotiroit ve krikofaringeus isimli kasların innervasyonundan sorumlu süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile paralel seyir gösterir. Aşağı doğru seyri esnasında, süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile komşuluk yapar(24). Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alan İTA, karotis kılıfının posteriorunda boyundan yukarı doğru ilerleyerek tiroit loblarının orta kesiminden beze girer. İTA %15 oranında direkt subklavian arterden de çıkabilir. Karotis kılıfının arka tarafından yukarı doğru seyir gösterir, krikoid kıkırdak seviyesine geldiği zaman mediale doğru karotis arteri arkadan çaprazlar, dönüp aşağı doğru inerek tiroidin alt polü hizasına gelir; buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. Tiroit glandına girmeden alt ve üst dallara ayrılır. İnférieur dal sıklıkla alt paratiroit bezini ve tiroidin alt kutbunu besler, süperior dal ise tiroidin arka bölümünü besler ve STA ile anastomoz yapar.

Tiroidea ima arteri direkt olarak aortadan veya % 1-4 oranında brakiosefalik arterden köken alır ve isthmus düzeyinde tiroit bezinin içine girer. RLS, İTA'nın önünden, arkasından veya dalları arasından geçebilir(7, 10). İTA sağ tarafta %2, sol tarafta ise %5 oranında olmayabilir(17, 22, 25). Seyrek de olsa çift İTA da görülebilir(26).

2.3.2. Tiroit Bezinin Venleri

Tiroit glandı üç çift ven tarafından drene edilir. Bunlardan ilki süperior tiroidal venlerdir ve her iki tarafta STA'lara paralel seyir gösterir. Doğrudan veya fasial venle birlikte karotis bifurkasyonu düzeyinde internal juguler vene dökülürler(21). Orta tiroit vene eşlik eden herhangi bir arter bulunmamaktadır. Tiroidin dış yüzünden çıkar ve internal juguler vene drene olur. Bu ven %50 oranında hiç olmayabilir veya nadiren çift olabilir.

Inferior tiroidal venler ise çoğunlukla kendi taraflarında yer alan brakiosefalik trunkusa veya innominat vene dökülürler. Ek olarak bu venler trakeanın ön kısmında anastomoz yapıp "Pleksus Tiroideus İmpar" olarak adlandırılan bir venöz pleksus da oluşturabilir(21) (Şekil 2.5.).

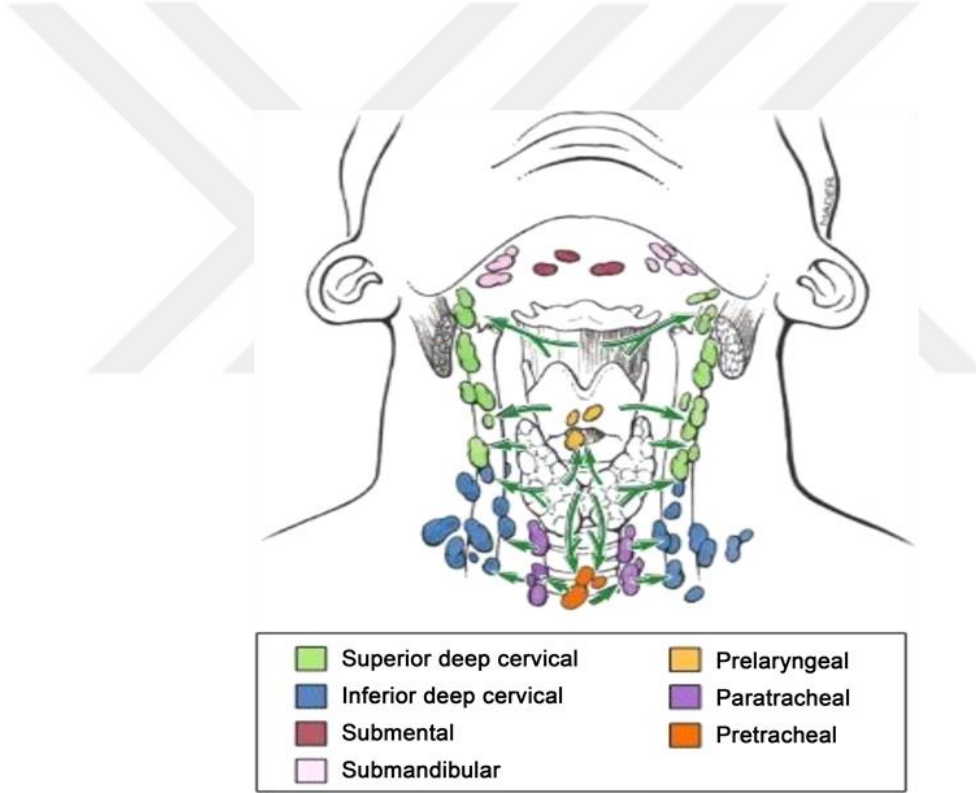


Şekil 2.5. Tiroit Bezi Arter ve Venleri(27).

2.3.3. Tiroit Bezinin Lenfatikleri

Tiroit bezi ve beze komşuluk yapan oluşumlar her yöne doğru olan zengin bir lenfatik drenaja sahiptir. Bezin içinde kapsülün altında bulunan her iki tarafın lenfatik kanalları isthmusta birleşir(28).

Pretrakeal, paratrakeal, özofageal, süperior, orta, inferior jugüler, peritiroidal, RLS, süperior,mediastinal, retrofarengeal olmak üzere 7 düzeyde rejyonel lenf bezleri mevcuttur (Şekil 2.6.). Tiroit maligniteleri bu lenf bezlerinden herhangi birine yayılım gösterebilir. Şayet santral lenf bezlerine metastaz yapmaksızın lateral bezlere “skip” metastazlar da yapabilmektedir(23).



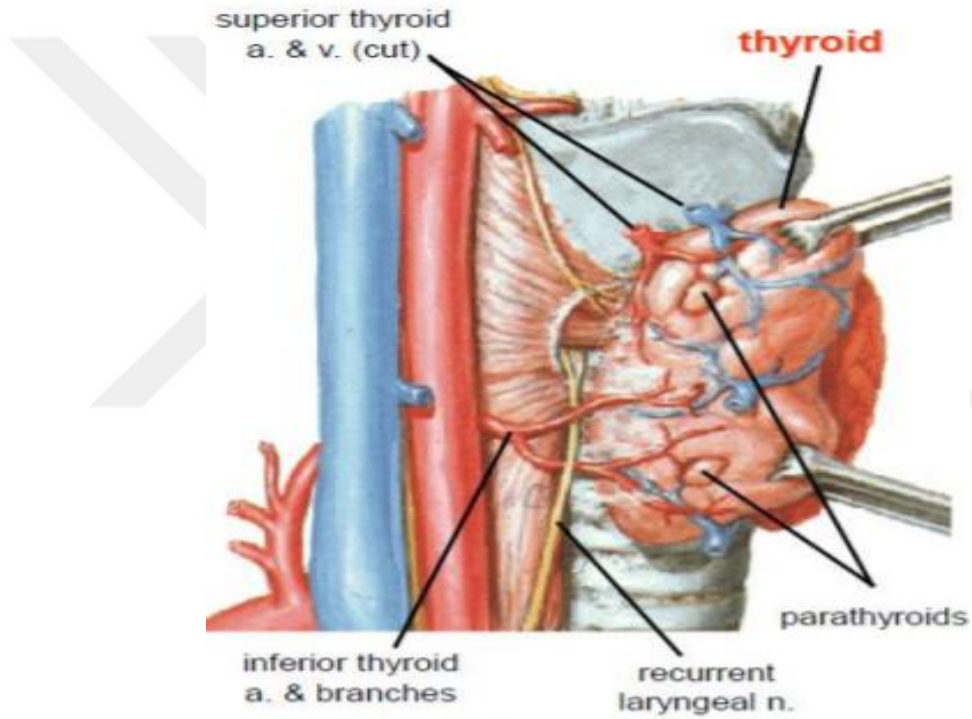
Şekil 2.6. Tiroit Bezinin Lenfatikleri(27).

2.3.4. Tiroit Bezinin İnnervasyonu

Tiroit bezinin innervasyonu otonom sinir sisteminin dalları olan sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle sağlanır. Sempatik lifler üst, orta ve alt servikal

ganglionlardan çıkar ve tiroit bezinin beslenmesini sağlayan vasküler yapılara eşlik ederek parankime ulaşırlar. Parasempatik lifler N.vagus orijinli olup, kardiak ve laringeal dallar ile tiroide ulaşır(18, 25).

Tiroit, inferior laringeal sinir veya yaygın olarak bilinen adıyla RLS, süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluğa sahiptir. Bu sebeple tiroit cerrahileri esnasında özellikle korunması gereken, travmaya maruz kalma olasılığı yüksek olan yapılardır (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Rekürren Laringeal Sinirin Tiroit Sağ Lob Ekarte Edildikten Sonraki Yandan Görünüşü(20).

Hem sağ hem sol RLS'ler tiroit bezine oldukça yakın seyir gösterir. Sağ RLS; sağ vagus sinirinin subklavian arterin ilk bölümünü anterior yüzden çaprazladığı yerde, sağ vagal trunkustan dallanır. Subklavian arterin arka yüzünü dönüp, süperiora doğru yöneldiği sırada subklavian arterin altında bir kıvrım meydana getirir. Sonra larinkse doğru, trakeanın sağ lateralinde oblik bir doğrultuda yukarı çıkar ve tiroid bezi alt polü seviyesinde, trakeaya yaklaşır. Sağ RLS subklavian arterin etrafında

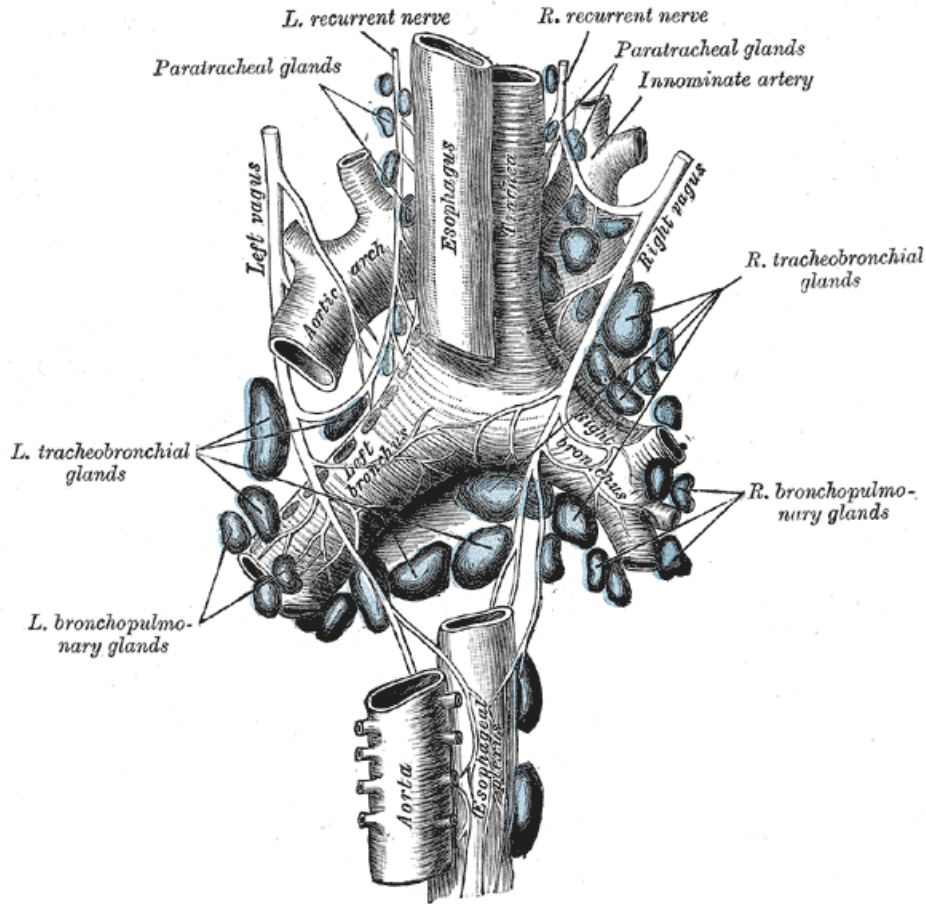
dönüş yapar ve yukarı doğru trakeözefageal sulkusta seyrederek. Tiroidin sağ lobunun arkasından geçip krikotiroit kıkırdak posteriorundan larinkse girer. Solda bulunan vagus siniri arkus aortayı geçip hemen sonrasında RLS dalını verir(17, 25, 26) (Şekil 2.8.). Ayrıca sağ RLS %0.5-1 oranında nonrekürren olabilir. Glottisin duyu innervasyonu ve larinksin intrinsik kaslarının ise motor innervasyonunu RLS yapar(29). Nonrekürren sol RLS'nin görülme ihtimali çok daha düşüktür. RLS seyri boyunca dallanabilir. Bireylerin ¼ inde RLS'ye ait dallar Berry ligamanını çaprazlar ve özellikle bu alanda sinirin yaralanma ihtimali daha yüksektir. RLS'ler krikotiroit kasın arkasından girerek larinkste sonlanım gösterir.

RLS'ye ait pek çok anatomik varyasyon bulunmaktadır. Lokalizasyon olarak RLS trakeözefageal sulkusta sağda %64 solda 77; trakeanın yan yüzünde sağda %28 solda %17; trakea ön yüzüne yakın yerde, sağda %8 solda %6; tiroit parankimi içinde %4 seyir gösterir. Tiroidin orta düzeyine gelindiğinde trakeoözofageal sulkustaki pozisyonu değişiklik gösterir. Sinir krikoid kartilaja yakın iki, üç hatta daha fazla dal verebilir. Bu sebeple tiroidektomi cerrahisinde dalların da korunması gerekir(23).

RLS tiroit bezinin orta 1/3'ü seviyesinde İTA'yı çaprazlar; bu arterin %40 anteriorundan, %50 posteriorundan veya %10 oranında dallarının arasından geçebilir(30).

İnsanların çok az bir kısmında RLS non-rekürren seyir gösterebilir, yani RLS servikal bölgede vagustan ayrılır, trakeoözofageal olukta seyretmeden doğrudan larinkse yönelir. Bu varyasyon sağ tarafta %0.6, sol tarafta ise %0.04 oranında izlenir. Sağ nonrekürren laringeal sinire eşlik eden anomaliler aberran subklavian arterin oluşu ve innominat arterin olmayışıdır. Sol non-rekürren laringeal sinirle birlikte gözlenebilen anomaliler isesitus inversus ve sağ lokalizasyonlu arkus aortanın varlığıdır(31). Daha ender olarak da sağda hem rekürren hem de non-rekürren iki laringeal sinir aynı anda bulunabilir ancak bu olgulara eşlik eden vasküler anomali tespit edilememiştir(16). Bu sinirler bir arada buldukları zaman da çoğunlukla tiroidin alt kenarı hizasında birleşir(28). Süperior laringeal sinir, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemiği seviyesinde 2 dal verir. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, bu dal

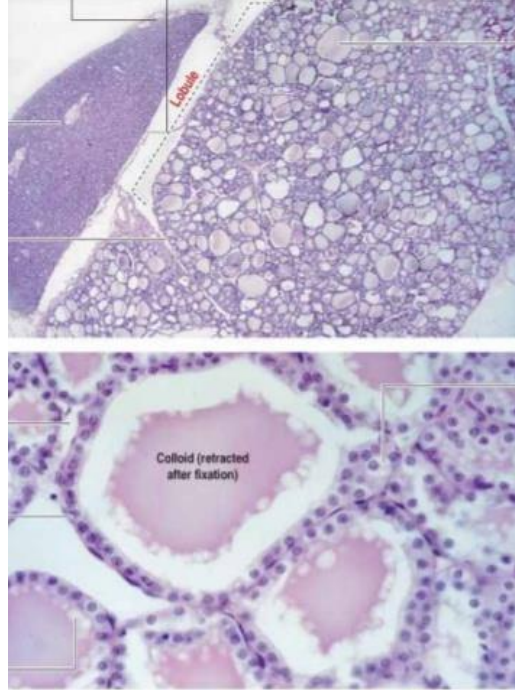
epiglot ve larinksin duyuşal innervasyonunu sağlar. Rekürren laringeal sinirin duyuş dalları ile birleşip Galen anastomozunu yapar. Eksternal dal ise inferior faringeal konstriktör kasın dış yüzeyinden aşığı döner ve süperior tiroit damarlar ile birlikte seyir gösterir, krikotiroit kasa girer. Bu dalın esas fonksiyonu krikotiroit ve krikofaringeus kaslarının motor innervasyonunu sağlamaktır(17, 25, 26, 32). RLS'nin tek taraflı hasarı o taraftaki vokal kordda paralizi, fonasyon bozuklukları, öksürmede problemler ve değişik derecelerde disfajiye sebep olur(33, 34). Bilateral RLS hasarı ise total ses kaybı, hatta acil trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonlarına neden olabilir(23).



Şekil 2.8. Nervus Vagus ve Rekürren Laringeal Sinir(35).

2.3.5. Tiroit Bezi Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişimini tamamlamış bir tiroitte bezi saran fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu kapsül bez içine septalar gönderir ve bez içerisinde lobüllerin oluşumuna sebep olur. Foliküller tiroidin temel yapısı olup ortalama 2-40 folikül yan yana gelerek lobülleri oluşturur. Bir yetişkin tiroit bezinde yaklaşık 3×10^6 folikül mevcuttur. Foliküller içi kolloidle dolu bir lümenin etrafını saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli saran bazal membrandan meydana gelir (Şekil 2.9.). Folikül hücresi tiroisit olarak adlandırılır. Bir tiroit folikülü temel olarak üç farklı hücre içerir. Bu hücreler; normal folikül hücresi, oksifilik hücreler (Hurthle) ve lümenle ilişkisi olmayıp ancak bazal membranla ilişkisi olan parafoliküler hücrelerdir. Bu hücreler A, B ve C hücreleri olarak da adlandırılır. Normal folikül hücresi (tiroisit) tiroit hormonlarının yapımından ve salınımından sorumlu olup A hücresi olarak adlandırılır ve tiroit stimulan hormon (TSH) hormonunun etkisi altındadır. Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi olarak da adlandırılabilen B hücresi yüksek düzeyde serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerir ve fonksiyonu tam bilinmemekle beraber tiroglobulin sentezi yapar. Parafoliküler hücre diğer adıyla C hücresi tirokalsitonin hormonunun yapımından ve salınımından sorumlu olan esas hücredir ve TSH'nin kontrolünde olmayıp APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır(36).



Şekil 2.9. Tiroit Bezinin Histolojik Kesiti(37).

2.3.6. Tiroit Bezi Fizyolojisi

Tiroit bezi insan vücudunda metabolizma üzerine etkili iki hormon olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) ile kalsiyum metabolizmasında rol oynayan kalsitonin hormonunun üretimini sağlar. Tiroit bezinden hormon üretimi esas olarak TSH tarafından ve buna etki eden hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatırıcı hormon (TRH) ile sağlanır(33) (Şekil 2.10.).

Tirotropin salgılatırıcı hormon (TRH): Hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında bulunan parvoselüler nöronal sistemde yapılan TRH aksonlar aracılığıyla median eminence'teki primer pleksusa taşınır ve sonrasında portal ven yoluyla anterior hipofize ulaşır. TRH, hipofiz bezinde tirotrop hücrelerin TRH reseptörlerine bağlanıp TSH geninde transkripsiyon ve translasyona neden olarak TSH'nin sentezini sağlar. Sentezlenmiş olan TSH'nin salgılanmasında TRH de etki eden faktörler arasındadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır.

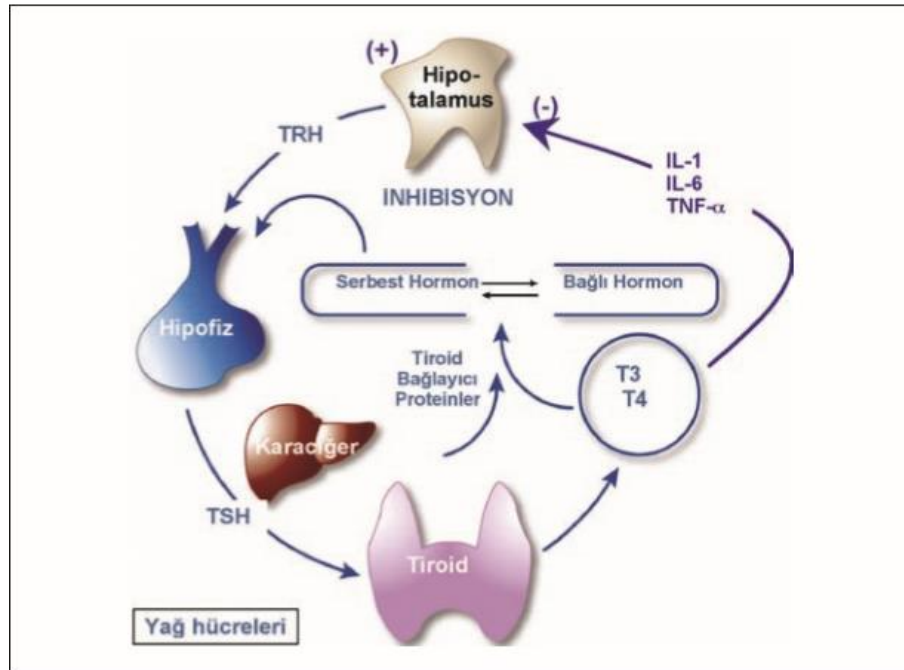
Tiroit stimulan hormon (TSH, tirotropin) : Glikoprotein yapısında bir hormon TSH anterior hipofizdeki tirotroplarda üretilir ve salgılanır. 92 amino asitten oluşmuş bir α ve 118 amino asitten oluşmuş bir β olmak üzere iki polipeptid zincirin non-kovalent bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin eklenmesiyle meydana gelir. TSH üretim ve sekresyonuna etki eden çok sayıda faktör mevcuttur. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressinin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroit hormonlarının süprese edici etkisi vardır(22). TSH sekresyonu belli bir düzen içerisinde. Sağlıklı bir insanda uykudan birkaç saat sonra serum TSH miktarı artmaya başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha karşı azalarak öğleye doğru minimum düzeye iner. Bu olay TSH salınımının sirkadiyen ritmi olarak adlandırılır. TSH, tiroidin morfolojisine ve fonksiyonuna etki eden bir hormon olup bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken diğer yandan tiroisitlerde tiroit peroksidaz ve tiroglobulin üretimini, tiroglobulin proteolizisini, iyodun yakalanması ve organifikasyonunu, iyodotirozin üretimi, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınımını kontrol eder. Tüm bu görevler tiroisit membranındaki TSH reseptörüne TSH'nin bağlanması sonucu meydana gelir(22, 38).

T3 ve T4: Tiroit foliküler hücresinden sentezlenen tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) periferik dolaşıma salgılanır. Tiroit parafoliküler hücrelerden ise

kalsiyum metabolizmasında etkili kalsitonin hormonu salgılanmaktadır. T3 ve T4 esas olarak vücudun bazal metabolizmasını ayarlayan hormonlardır. Hücreler içerisinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanıp protein yapımını düzenlerler. Ayrıca mitokondride gerçekleşen oksidasyon olayına etki ederek oksidasyon olayını hızlandırır ve membran yapısında var olan enzimlerin aktivitelerini kontrol etmek gibi farklı görevleri de vardır. Bütün bu fonksiyonlarından ötürü tiroit hormonları hayat için mutlaka gereklidir(22, 38).

Tiroit hormonlarının periferik kanda taşınımı Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), Tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) ve albümin gibi plazma proteinleriyle gerçekleşir. Bu proteinler sırasıyla tiroksinin %60'ını, %30'unu ve %10'unu bağlarlar. T4'ün hemen hemen %99,98'i, T3'ün ise %99,8'inden biraz azı yukarıdaki proteinlere bağlı olarak taşınır.

Tiroit hormonlarının etki gösteren kısmı serbest halleridir. Hipofizer TSH salınımını da bu serbest haldeki hormonlar düzenler. T3'ün TBG'e bağlanma gücü zayıf olduğundan, dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha potenttir. İntrasellüler alanda ise yalnızca T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerde glukuronik asit ile konjuge olup safrayla atılır(39).



Şekil 2.10. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroit Aks(40).

2.4. Tiroit Bezinin Nodüler Patolojileri

2.4.1. Giriş

Tiroit nodülleri sık görülen bir tiroit bezi hastalığıdır. Nodüller tiroit bezinde sınırları radyolojik olarak seçilebilen ve etraf normal dokuya göre kıvamları farklı küresel ya da ovoid yapıda yer kaplayıcı lezyon olarak tarif edilebilirler. Prevalansı yaşla ve iyot eksikliği ile korele olarak artar. Ayrıca son yıllarda başka bir sebeple yapılan görüntülemelerde sıklıkla saptanır olup buna bağlı olarak nodüllere yönelik farkındalık da artmıştır. Tiroit nodüllerinin bilinip ileri tetkik gerektirmesinin nedeni mevcut malignite potansiyellerinden kaynaklanmaktadır. Nodüle eşlik eden ağrı, ses kısıklığı, disfaji, hemoptizi, çevre dokuya infiltrasyon veya nodülde hızlı büyüme gibi bulgular saptanırsa bu bulgular olgularda malignite ve ilerlemiş hastalığı düşündürmelidir. Çocukluk yaş grubunda baş- boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, gelişen tiroit nodülündeki malignite şüphesini artırır. Fizik muayenede palpasyonla nodülün sert ve düzensiz olması, etraf dokuya fikse olması, nodüle eşlik eden ipsilateral büyümüş lenf nodu varlığı, nodül çapında ilerleyici bir artış olması malignite açısından şüpheyandırmalıdır(41).

2.4.2. Etiyoloji

Tiroit nodülleri solid ya da kistik, tek sayıda ya da multipl olabilmektedir. Nodüller karşımıza selim nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, basit ya da hemorajik kistler, foliküler adenomlar, subakut tiroidit gibi benign durumlar ve primer ya da sekonder tiroit bezi malign tümörleri olarak çıkabilmektedirler(42). Guatr ise tiroit bezinin diffüz ya da nodüler büyümesidir. Tiroit nodüllerinin basit guatrlı hastalarda nasıl geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak iyot eksikliği ve TSH stimülasyonu arasında bir ilişki bulunmaktadır. İyot eksikliği TSH salgılanmasını arttırmakta ve TSH uyarısı devam ettikçe bölünme kapasitesi daha yüksek olan hücre kümelerinin olduğu alanlarda nodül gelişimi ortaya çıkmaktadır. Hormon sentez bozukluğu veya iyot eksikliğine bağlı olarak oluşan TSH uyarısında meydana gelen artış ile fokal hiperplazi alanlarının oluşması ve devamında bir folikülde yer alan her hücrenin TSH'nin uyarıcı etkisine farklı cevap vermesinin

nodül oluşumunda temel mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde de nodüler guatr görülebilmesi iyot eksikliğinin guatr oluşumunda tek başına bir risk faktörü olmadığını gösterir. Bazı bölgelerde iyot profilaksisine rağmen guatr görülme insidansında düşüş olmaması, aynı aile üyelerinde sık görülmesi, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık rastlanması, kadın/erkek oranında sporadik olgularda endemik olanlara göre artış saptanması guatrın genetik geçişli olduğunu gösterir(43).

2.4.3. Tanı

2.4.3.1. Öykü

Nodüllere klinik önem katan malignite potansiyelleri nedeniyle hastalar tetkik edilirken alınacak anamnez çok önemlidir. Tiroit kanseri açısından aile öyküsü önemli olup ailede tiroit malignite öyküsü (MEN 2, Ailede differansiye tiroit kanseri) mutlaka sorgulanmalıdır. Baş ve boyun radyoterapi öyküsü öğrenilmelidir. Nodüllerin çocukluk ve adölesan döneminde var olup olmadığı bilinmelidir. Çocukluk ya da adölesan dönemde (<20 yaş) saptanan nodüllerin malignite riski 3-4 kat yüksektir. Nodül saptanan hastanın yaşı ve cinsiyeti önemlidir(44-46).

2.4.3.2. Fizik Muayene

Tiroit nodülü olan bir hastada detaylı baş ve boyun muayenesi yapılmalıdır. Yutkunma ile yukarı-aşağı hareket eden kitleler daha çok tiroit bezi ve nodülleri ile ilişkili iken tiroit dışı kitleler yutkunma esnasında hareketsiz kalırlar. Nodülün büyüklüğü ve başka palpabl nodül mevcudiyeti araştırılmalı, kıvamı (sert, kistik ya da elastik) not edilmelidir. Sert ve fixe bir nodül hücrel invazyon ve maligniteyi destekler. Anamnez ve fizik muayene ile saptandığında malignite lehine olabilecek özellikler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Tiroit nodülünde ileri tetkik gerektiren semptom ve bulgular(47).

- Baş veya boyuna radyasyon maruziyet öyküsü
- Medüller tiroit karsinomu veya MEN II ile ilişkili aile öyküsü
- Yirmi yaşından küçük olma veya 70 yaşından büyük olma
- Erkek cinsiyet
- Nodülün hızlı büyüme göstermesi, sert ya da fikse olması
- Palpasyon ile sınırları net ayırt edilemeyen nodül olması
- Servikal lenfadenopati varlığı
- Öksürük, disfaji, dispne ya da disfoni olması

Büyük retrosternal guatlarda her iki kolun yukarı kaldırılması sonucunda yüzde kızarma, boyunve yüzdeki yüzeysel venlerde belirginleşme ve inspiratuar stridorun bulunmasına Pemberton bulgusu adı verilir. Bu durum kitlenin büyük bir substernal komponenti olduğunu destekler.Laringeal sinire bası sonucu ses kısıklığı genellikle malignitelere sekonder görülür fakat vokal kord paralizi nadiren benign nodüler guatrda da karşımıza çıkabilir. Bu yüzden tiroidal kitlesi olan tüm hastalar, RLS invazyonunu destekleyen vokal kord paralizisinin dışlanması amacıyla muayene edilmelidir. Fizik muayenede sert, düzensiz sınırlı bir nodül ve lenfadenopati varlığı maligniteyi düşündürür(48).

2.4.3.3. Laboratuvar Bulguları

Her ne kadar malign ya da benign farketmez tiroit nodülü ile başvuran hastalar ötiroid durumda olsalar da TSH düzeyinin saptanması nodül ile başvuran hastalarda ilk istenecek tetkiklerdendir(49).

TSH düzeyinin düşük olarak saptandığı durumlarda nodülün sıcaklığını değerlendirmek için tiroit sintigrafisi istenmelidir. Fonksiyone olan nodüllerde ender durumlarda malignite saptanır. Hatta kimi yazarlar fonksiyon gösteren nodüllerde sitolojik araştırmaya gerek duyulmayacağını söylemektedirler. Klinik ya da subklinik hipertiroidizm bulguları mevcutsa bu duruma yönelik ileri tetkikler gerekmektedir(49).

Serum TSH düzeylerinin normal ya da yüksek olduğu durumlarda tanı amaçlı tiroit USG istenmelidir (49). Hashimoto tiroiditinde oluşan nodüllerdeki malignite

oranı diğer nodüllerdeki malignite oranları ile benzerlik gösterdiğinden TSH düzeyi yüksek olsa bile sitolojik değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca yine TSH düzeyi yüksek ise antitiroid antikolar incelenmelidir(50).

Tiroit nodülü ile başvuran hastanın ilk muayenesinde rutin serum tiroglobulin düzeyi ölçümü önerilmemektedir. Serum tiroglobulin düzeyleri çok sayıda tiroit patolojisinde yükselmektedir ve malignite ekartasyonunda sensitivitesi düşük nonspesifik bir testtir. Tiroglobulin düzeyinin diferansiyel tiroit karsinomu tanısı olup total tiroidektomi yapılmış hastalarda nüks ve metastaz tespiti için takip amaçlı kullanımı uygun bulunmuştur fakat preoperatif dönemde bakılmasına gerek yoktur(51).

Ailede medüller tiroit kanseri (MTK) veya paraneoplastik sendrom gibi öykünün mevcut olup MTK'den şüpheleniliyorsa bazal plazma kalsitonin seviyeleri yararlı olabilir. Bunlar Cushing sendromu (ACTH) veya sulu ishal ve vazomotor refleks olan karsinoid sendromu içerebilir. Klinisyen ayrıca Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Tip II'de MTK ile ilişkili feokromositoma konusunda uyanık olmalıdır. Feokromositoma hastaları, anksiyete, çarpıntı, titreme, hipertansiyon ve kardiyak aritmiler gibi sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ile başvurabilirler(52).

2.5. Tiroit Bezi Görüntülemeleri

2.5.1. Direkt Grafi

Günümüzde sık kullanılmamakla birlikte, mikro ve makrokalsifikasyonlar, toraks içine büyümeler, trakea basısı, akciğer metastazları direkt grafide izlenebilir.

Çapı büyük olan ve retrosternal yerleşimli tiroit dokusu direkt grafilerde görülebilir. Retrosternal yerleşimli tiroit dokusu hava yolu obstrüksiyonuna neden olabildiği için operasyon öncesi dikkat edilmesi gereken bir özelliktir. Nadiren de olsa tiroit dokusu içinde yerleşim gösterebilen kalsifikasyonlar direkt grafide görülebilir. Ayrıca akciğerde ve kemikte metastatik lezyonlar varsa direk grafilerle görüntülenebilmektedir(53).

2.5.2. Ultrasonografi (USG)

Yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak oluşturulan görüntüleme biçimidir ve bu teknikte, sesin farklı dokularda değişik hızlarda yayılma özelliğinden yararlanır. Dinamik bir görüntüleme yöntemi olup yapan kişiye ve kullanılan cihaza bağımlı olması dezavantajlarıdır. Tiroit bezinin boyutu, hacmi ve parankimal özellikleri hakkında bilgi verirken, bez içindeki büyümenin diffüz veya nodüler olup olmadığı, nodüllerin sayısı, boyutu ve ekojenite özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Tiroit nodüllerinin malign ve benign farkını ortaya koymada faydalanılan ultrasonografik belirteçler tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.2.). Nodül ile doku aynı ekojenitede ise izoekoik, nodülün ekojenitesi daha yüksek ise hiperekoik, daha düşük ise hipoekoik olarak değerlendirilir. Nodül kistik yapıda ise anekoik olarak tanımlanmaktadır(54).

Tablo 2.2. Tiroit Nodüllerinin Malign ve Benign Farkını Ortaya Koymada Faydalanılan Ultrasonografik Belirteçler(54).

Özellik	Benign	Malign
Ekojenite	Hiperekojen	Hipoekojen
Kontür	Düzgün	Düzensiz
Periferik Halo	İnce -Düzgün	Düzensiz
İçerik	Koloidal	Soliter
Neovaskülarite	Periferik	Santral
Mikrokalsifikasyon	%3 -5	%80- 90
Makrokalsifikasyon	Var	Yok
İnvazyon	Yok	Var
Metastatik Servikal Lenfadenopati	Yok	Var

Tiroit USG endikasyonları şunlardır (55) :

1. Fizik muayene şüpheli olduğunda tiroit nodülünün varlığını doğrulamak.
2. Tiroit nodüllerini tanımlamak, yani boyutları doğru bir şekilde ölçmek, iç yapı ve vaskülarizasyonu tanımlamak.
3. Sonografik görünümüne dayanarak iyi huylu ve kötü huylu tiroit kitlelerini ayırt etmek.

4. Tiroit nodülleri ile lenfadenopati, tiroglossal kist ve kistik higroma gibi diğer servikal kitleler arasında ayırım yapmak.

5. Tiroit parankimindeki yaygın değişiklikleri değerlendirmek.

6. Tiroit yatağında ameliyat sonrası rezidüel tümör varlığını, rekkürren tümörü veya boyun lenf düğümlerine olan metastazı tespit etmek.

7. Ailesel tiroit kanseri öyküsü, multipl endokrin neoplazi (MEN) tip II ve çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon öyküsü bulunan hastalar gibi yüksek riskli hastaları tiroit malignitesi açısından taramak.

8. Tanı (FNA sitolojisi / biyopsisi) ve terapötik girişimsel prosedürleri yönlendirmek.

*ATA sınıflamasında bildirilen şüpheli özellikler; nodülde mikrokalsifikasyon varlığı, nodül ön-arka çapının mediolateral çapından büyük olması, nodül kontüründe düzensizlik varlığı, nodülü çevreleyen ve yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği parçalı yumurta kabuğu tarzında kaba kalsifikasyon varlığı ve nodülün tiroit dışına uzanım göstermesidir. ACR TIRADS sınıflamasında skorlamada nodül iç yapısına (mikst (solid+kistik) iç yapıya sahipse 1 puan, solid ise 2 puan), ekojenitesine (hiper veya izoekoik ise 1 puan, hipoekoik ise 2 puan, belirgin hipoekoik ise 3 puan), şekline (ön-arka çapı mediolateral çapından büyükse 3 puan), sınır özelliklerine (lobüle veya düzensiz kontürlere sahipse 2 puan, tiroit dışına uzanımı varsa 3 puan) göre puan almaktadır. Nodülün ekojen odak içeriğine göre makrokalsifikasyonu varsa 1 puan, periferik kalsifikasyonu varsa 2 puan ve mikrokalsifikasyonu varsa 3 puan (birden fazla ekojen odak tipi içeriyorsa hepsi birden) skora eklenmektedir. Spongiform nodül 0 puan almaktadır (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Tiroit Nodüllerinin Değerlendirilmelerinde Kullanılan American Thyroid Association (ATA) Sınıflaması ve American College of Radiology (ACR) Tarafından Yayınlanmış Olan TIRADS Sınıflaması (56).

Sınıflamanın Adı	Risk Grubu	Nodül özelliği veya Risk skoru	Öneri
ATA Sınıflaması	Yüksek risk (malignite %70-90)	Hipoekoik solid nodül+şüpheli özelliklerden* biri veya daha fazlası	1 cm'nin üstünde ise İİAB 1 cm altı lenf nodu (-), uzak metastaz (-) ise takip
	Orta risk (malignite %10-20)	Hipoekoik solid nodül	1 cm'nin üstünde ise İİAB
	Düşük risk (malignite %5-10)	İzoekoik veya hiperekoik solid nodül veya kistik nodülde izo/hiperekoik solid komponenti varlığı	1,5 cm'nin üstünde ise İİAB
	Çok düşük risk (malignite %3'ün altı)	Spongiform nodül veya diğer sınıflara girmeyen kistik nodül	2 cm'nin üstünde ise İİAB
	Benign (malignite %1'in altında)	Saf kistik nodül	Semptomatik ise aspirasyon
ACR TIRADS	TR5 Yüksek şüpheli (malignite > %20)	7 puan veya üstü	1 cm'nin üstünde ise biyopsi 0,5-1 cm ise takip
	TR4 Orta şüpheli (malignite %5-20)	4-6 puan	1,5 cm'nin üstünde ise İİAB
	TR3 Hafif şüpheli (malignite %5)	3 puan	2,5 cm'nin üstünde ise İİAB
	TR2 Şüpheli değil (malignite %2)	2 puan	İİAB gerekmez
	TR1 Benign (malignite %2)	0 puan	İİAB gerekmez

2.5.3. Renkli Dopler USG

Tiroit karsinomlarında bu görüntüleme yönteminin kullanılmasının esas amacı tiroit parankimi içinde vaskülarizasyon artışı olup olmadığını saptamaktır. Hipervasküler solid nodüllerde malignite görülme olasılığının daha yüksek olduğu bilgisi klasik bir bilgi olarak mevcut olmakla birlikte, Dopplerde akım varlığı veya yokluğunun gri skala bulgularına ek bir katkı sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Akımın nodülün hangi kısmında olduğu (periferik, santral veya her ikisi

birden) bir parametre olarak kullanılmıştır ve santral vaskülarite varlığının malignite açısından daha anlamlı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Ancak bazı serilerde vaskülarite yokluğunun malign nodüllerde daha sık izlenen bir bulgu olduğu da belirtilmiştir. Ayrıca spektral Doppler parametreleri olan rezistivite indeksi (RI) ve pulsatilite indeksinden (PI) faydalanarak malign nodüllere tanı konulabileceğini öneren çalışmalar da yayınlanmıştır. Fakat bu parametreler için eşik değerlerin ne olmaları gerektiği konusunda kesin bir uyum yoktur(56).

2.5.4. US Elastografi

Tiroit nodüllerini değerlendirmede nispeten yeni bir yöntem olarak dokuya uygulanan kompresyon ile doku elastisitesi değerlendirilir. Sert doku ile komşu yumuşak dokunun tatbik edilen mekanik basınca karşı ortaya çıkan longitudinal düzlemdeki yer değişimi ölçülerek sertlikleri hakkında bilgi edinilmesi hedeflenmiştir. Benign tiroit nodülleri etraf tiroit parankim dokusuna göre ortalama 1,7 kat; malign tiroit nodülleri ise 5 kat daha serttir(57).

2.5.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Temel radyolojik görüntüleme yöntemi USG olsa da bazı durumlarda BT ve MRG kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Boynun anatomik yapısını göstermede diğer yöntemlere göre üstünlüğe sahiptir. Tiroit dokusu fazla iyot bulundurması sebebiyle BT görüntülemelerinde hiperdens yani dansitesi yüksek olarak görülür. Tiroit içi lezyonlar ise genellikle hipodens yani dansitesi düşük görünüme sahiptir. İyot içeren kontrast maddelerin kullanımı postoperatif radyoaktif iyot (RAİ) tedavisini etkileyebileceğinden dikkatli olunmalıdır. BT çekiminde kullanılan kontrast ajanlar iyot içerdiğinden radyoaktif tedavisi ile kontrastlı çekim arasında en az 4 haftalık bir süre olmalıdır.

Kemik dokuların ve USG ile değerlendirilemeyen retrosternal veya retrotrakeal gibi derin alanların, mediasteninin, trakea ve servikal vasküler yapıların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Tüm vücut taramasında odağın saptanamadığı ama metastaz şüphesi yüksek olan olgularda toraks BT ile akciğer metastazları tespit edilebilmektedir. Plonjan guatr görüntülenmesinde, lokal ileri evre ya da nüks tiroit

karsinomlarında etraf komşu dokulara olan lokal invazyonun ve metastatik gangliyonlarının varlığının saptanmasında kullanılan değerli bir yöntemdir(58).

2.5.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kullanım endikasyonları BT ile benzerlik göstermektedir. Manyetik rezonans, nodüllerin benign veya malign olup olmadığını ve fonksiyon gösterip göstermediği hakkında bilgi vermez. Tiroit karsinomlarına spesifik herhangi bir görüntü elde edilememektedir. Kullanım amacı daha çok diğer tanısal yöntemlerde malignite şüphesi uyandıran lezyonlarda ve lokal ileri tiroit karsinomlarında tümörün çevre doku ve organlarla olan ilişkisini göstermektir. MRG sırasında iyot içeren kontrast madde kullanılmadığından BT'de olduğu gibi daha sonra yapılacak sintigrafik tetkikleri ve olası RAİ kullanımını etkileyecek bir durum söz konusu değildir(59).

2.5.7. Tiroit Sintigrafisi

Genel olarak tiroit hastalıklarında sık başvuru olan bir tetkiktir, tiroidin fizyolojisi ve anatomisi hakkında bilgi verir. Sintigrafi intratorasik tiroit dokusunun, boyundaki ektopik tiroit dokusunun gösterilmesinde ve tiroit kanserlerinin fonksiyon gösteren metastazlarının tespitinde de kullanılır(60).

Yapılması kolay ve ucuzdur, ancak kullanılan maddeler sebebiyle radyoaktif ışımaya maruz kalınması; kullanımında bazı kurallara dikkat edilmesini gerektirir. Tiroit sintigrafisinde genel olarak üç radyonüklid madde kullanılmaktadır. Bunlar Tc-99m perteknetat, I123 ve I131'dir. Tiroit sintigrafisinin çalışma prensibi hastaya verilen radyonüklidlerden yayılan ışınların gama kamera ile algılanıp şekil haline dönüştürülmesine dayanmaktadır. Ancak I131 beta partikül ışımaya sebep olması, yüksek enerjili ve uzun yarı ömürlü olması nedeniyle günümüzde rutin görüntülemeler için tercih edilmemektedir. I123'ün yarılanma ömrü ise daha kısadır ve diğer radyonüklidlere göre daha pahalıdır. Tc-99m ise yarı ömrünün kısa oluşu (yaklaşık 6 saat), az radyasyon yayması ve ucuz oluşu sebebiyle günümüzde en sık kullanılan radyonüklid ajandır.

Tiroit sintigrafisinde nodüller radyoaktif maddeyi uptake düzeyine göre değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise tespit edilebilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif (soğuk), hiperaktif (sıcak) ve normoaktif (ılık) olarak sınıflandırılmaktadır.

Soğuk nodül nedenleri

- Kolloid nodül
- Foliküler adenom
- Tiroit kisti
- Tiroit karsinomları

Sintigrafide tiroit nodüllerinin %85'i soğuk olup bu lezyonların %10-25'inin malign olma ihtimali vardır. Sıcak nodüllerdeki malignite ihtimali ise %1 olup tüm nodüllerin de %5'ini sıcak nodüller oluşturmaktadır(61). Multinodüler guatlarda malignite oranı %1-5 civarındadır. Bu tür hastalarda dominant soğuk nodül tespit edilmesi durumunda USG eşliğinde sitopatolojik korelasyon mutlaka yapılmalıdır. Bu üç ajan dışında özellikle tiroit karsinomlarının ve metastazlarının araştırılmasında Talyum 201 (TI-201) de kullanılmaktadır. Malign tiroit nodüllerinde TI-201 daha fazla tutulur. I131 ile yapılan sintigrafide saptanamayan tiroit karsinomları TI-201 ile belirlenebilmektedir(62, 63).

2.5.8. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

18-Floro-deoksi-Glukoz (F18-FDG) en yaygın kullanılan PET radyofarmasötikidir. Malign dokularda glukoz tüketiminin artış göstermesi prensibine dayanan görüntüleme yöntemidir. Normal tiroit dokusunda FDG tutulumu olmamakta veya çok düşük olmaktadır. FDG tutulumu diffüz ve yoğunsa akla ilk olarak otoimmün tiroidit gelmelidir. Ancak fokal tutulumun %30-50 gibi yüksek bir oranda izlenmesi primer tiroit karsinomu olma ihtimalini artırır(64). Tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde; benign adenomlar, inflamatuvar lezyonlar ve normal tiroit dokusunun artmış FDG tutulumu gösterme olasılığı nedeniyle preoperatif dönemde PET yapılması önerilmemektedir(64).

2.6. Tiroit Biyopsisi

19. yüzyılın başlarından itibaren uygulanmaya başlanan iğne biyopsisi zaman içerisinde gelişim göstererek günümüzde tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan en güvenilir yöntem haline dönüşmüştür. Tiroit İİAB'si tanı değeri yüksek, ucuz, nispeten kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir tanı metodudur.

Kalın İğne Biyopsisi: 12-15 numaralı, dış çapı 1,8 ile 2,6 mm arasında değişen tru-cut biyopsi iğneleri kullanılır. Çapı 1,5 cmden daha büyük olan nodüllerde lokal anestezi eşliğinde uygulanır. Derin yerleşimli nodüllerde yetersiz oluşu, malign hücrelerin ekimine sebep olabilmesi, işlemin ağrılı ve komplikasyonun yüksek olması sebebiyle pek tercih edilmemektedir.

Aspirasyon Biyopsisi: Bu yöntem iki tür iğne ile yapılabilir :

✓ **Wim-Silverman İğneleri:** 16 – 19 numara, dış çapı 1,1 ile 1,7 mm arasında değişen iğneler kullanılarak yaklaşık 1 cm çaplı nodüllerden lokal anesteziye ihtiyaç duyulmaksızın yapılabilen biyopsi alma yöntemidir. Kalın iğne biyopsisine benzer dezavantajları vardır.

✓ **İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi:** 20 – 27 numara, dış çapı 0,4 ile 0,9 mm arasında değişen ince iğneler kullanılır. Komplikasyon oranının daha düşük olması, daha küçük çaplı nodüllerde uygulanabilir olması sebebiyle günümüzde en yaygın kullanılan biyopsi yöntemidir.

Tiroit hastalıklarının tanısında diğer yöntemler tiroit bezinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini gösterirken, İİAB farklı olarak tiroit dokusunun histopatolojik özelliğini inceleyebilme imkanı sağlar. Günümüzde İİAB tiroit nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standart yöntem olarak kabul görmektedir ve bu yöntem sayesinde gereksiz tiroidektomiler %25-30 oranında azaltılmıştır(65-67).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik değerlendirmenin doğruluğu, biyopsiyi ve sitolojik değerlendirmeyi yapan hekimin tecrübesine göre %50 ile %97 arasında değişmektedir. Tecrübenin artması ile doğru sitolojik değerlendirme için uygun miktarda materyal elde edilmesi sorunu azalır ve yeterli

aspirasyon, nodüllerin %97'sinde gerçekleştirilebilir. Özellikle 4 cm'den büyük ve 1 cm'den küçük nodüllerin aspirasyonunda bir takım zorluklar mevcuttur. Dört santimetreden büyük nodüllerden alınan sıvı örneği epitelyal komponent barındırmazken 1'cmden küçük nodüller de ise aspirasyon nodülün ebatlarının küçük olması sebebiyle teknik olarak güçtür. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) İİAB'nden alınan sonuçların sitolojik ve morfolojik olarak yorumlanabilmesi için Bethesda sınıflandırma sistemini geliştirmişlerdir. Bu sınıflandırma sistemi ile İİAB sonuçları evrensel olarak değerlendirilebilme imkanına kavuşmuştur(68).

Bethesda sistemi altı tanı kategorisi içerir ve literatür taraması ve uzman görüşüne dayalı olarak her bir kategoride kanser riskine ilişkin bir yaklaşım sunar. (1-tanısal olmayan/yetersiz, 2-benign, 3-önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon,4-foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi, 5-malignite şüphesi ve 6-malign) (Tablo 2.4.).

Bethesda sisteminin kriterlerini ve terminolojisini geniş bir hasta grubuna kullanan mevcut çalışmalar, İİAB sitolojisinin raporlanmasında iyi bir uyum göstermiştir, örneklerin %89 ila % 95'i yorum için tatmin edici, %55 ila %74'ü kesinlikle iyi huylu ve % 2 ila % 5 kesinlikle malign olarak bildirildi. Geri kalan numunelerin %2 ila %18 'ini sitolojik olarak önemi belirsiz atipi ve önemi belirsiz foliküler lezyon içeren tanımsız grup, %2 ila %25'ini Foliküler Neoplazm ve Foliküler Neoplazm şüphesi veren grup, %1 ila %6'sını ise malignite şüpheli gruplar oluşturmaktaydı. Bethesda sistemi, doktorların aynı terminoloji ile konuşmasına ve malign riski daha iyi iletmesine izin vererek son derece yararlı olduğunu kanıtlamıştır(27).

Tablo 2.4. Tiroit Sitopatolojisi Raporlaması İçin Bethesda Sistemi 2017 (68).

Tanısal Kategorisi	Malignite Riski (NIFTP Kansere Değilse)	Malignite Riski (NIFTP Kansere Denkse)	Genel yaklaşım
Nondiagnostik ya da Yetersiz	% to 10%	5% to 10%	US eşliğinde İİAB'yi tekrarla
Benign	0% to 3%	0% to 3%	Klinik ve Ultrasonik takip
Önemi belirlenemeyen A tipi ya da önemi belirlenemeyen foliküler lezyon	6% to 18%	10% to 30%	İİAB'yi tekrarla, Moleküler
Foliküler neoplazi ya da foliküler neoplazi şüphesi	10% to 40%	25% to 40%	Cerrahi lobektomi
Malignite şüphesi	45% to 60%	50% to 75%	Totale yakın tiroidektomi yada cerrahi lobektomi
Malign	94% to 96%	97% to 99%	Totale yakın tiroidektomi

3. TİROİD BEZİNİN NEOPLASTİK LEZYONLARI

Tiroit tümörleri için çok çeşitli sınıflamalar yapılmakta olup bunlardan dünyada en yaygın olarak kullanılanı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır. Tiroit tümörleri DSÖ 2017 sınıflaması Tablo 3.1.'de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Tiroit tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 Sınıflaması(69).

Foliküler adenom Hyalinize trabeküler adenom Diğer kapsüllü foliküler patern tiroit tümörleri <ul style="list-style-type: none">•Foliküler tümör (Malignite potansiyeli belirsiz)•İyi diferansiye tümör (Malignite potansiyeli belirsiz)•Non-invazif foliküler tiroit neoplazm (Papiller nükleer özellikler +) (NIFTP) Papiller tiroit karsinomu (PTK) <ul style="list-style-type: none">•Papiller karsinoma•Foliküler varyant PTK (FVPTK)•Kapsüllü varyant PTK•Papiller mikrokarsinoma•Kolumnar hücreli varyant PTK•Onkositik varyant PTK Foliküler tiroit karsinomu (FTK) <ul style="list-style-type: none">•Minimal invazif FTK (MIFTK)•Kapsüllü anjiyoinvaziv FTK (AIFTK)•Yaygın invaziv FTK (WIFTC) Hurtle (Onkositik) hücreli tümörler <ul style="list-style-type: none">•Hurtle hücreli adenom•Hurtle hücreli karsinom Kötü diferansiye tiroit karsinomu Anaplastik tiroit karsinomu Skvamöz hücreli karsinom Medüller tiroit karsinomu (MTK) Miks medüller ve foliküler tiroit karsinomu Mucoepidermoid karsinom Sklerozan mukoepidermoid karsinom (eozinofili+) Müsinöz karsinom	Ektopik Timoma İğsi epitelyal tümör (Timus benzeri diferansiasyon+) İntratiroidal timik karsinom Paragangliom ve mezenkimal/stromal tümörler <ul style="list-style-type: none">•Paraganglioma•Periferik sinir kılıfı tümörleri Schwannoma Malign PNST <ul style="list-style-type: none">•Benign vasküler tümörler Hemanjiom Kavernöz hemanjiom Lenfanjiom <ul style="list-style-type: none">•Anjiyosarkom•Düz kas tümörleri Leyomiyom Leyomiyosarkom <ul style="list-style-type: none">•Soliter fibröz tümör Hematolenfoid tümörler <ul style="list-style-type: none">•Langerhans hücreli histiyositoz•Rosai-Dorfman hastalığı•Foliküler dendritik hücreli sarkom•Primer tiroit lenfoması Germ hücreli tümörler <ul style="list-style-type: none">•Benign teratom•İmmatür teratom• Malign teratom Sekonder tümörler
--	---

3.1. Tiroidin Benign Tümörleri

Tiroit bezinin en sık görülen tümörünü adenomlar oluşturmaktadır. Çoğunlukla foliküler adenom olarak adlandırılırlar(70). Tiroit adenomları folikül epitelinden köken alır. Kadın erkek oranı 7/1 dir. Çoğunlukla soliter olmakla birlikte multinodüler spektrumun bir parçası da olabilir. Patolojik incelemelerde adenomlar ince fibröz kapsüllerinin varlığı ve çevre parankim dokudan belirgin sınırla ayrılmış olması sebebiyle diğer malign lezyonlardan ayrılır. Bu özellik hiperplastik nodüllerde çoğunlukla yoktur. Neoplastik hücreler uniformdur ve hücre sınırları net olarak seçilebilir. Bazı neoplastik hücrelerin parlak eozinofilik granüler sitoplazmaları olabilir. Bunlar da Hurtle hücreli adenom olarak isimlendirilir. Vasküler ve kapsüler invazyon olmayışı ile FTK'lerden ayrılır. İİAB bu ayırımıda yetersiz kalabilir. Klinik olarak adenomlar tipik olarak asemptomatik olan ve genellikle yavaş büyüme gösteren tümörlerdir.Çoğunlukla hasta ya da doktor tarafından insidental olarak saptanır(71-74).

3.2. Tiroidin Malign Tümörleri

En sık görülen endokrin malignite olmalarına rağmen klinikte gelişen kanserlerin %1'inden daha azını oluşturur(75). Sağkalımları yüksek olmakla birlikte; sık görüldüklerinden yine de tüm endokrin organ kanserleri içinde en çok ölüm oranına sahip olan tümörlerdir. Tiroit bezinde saptanan nodüllerin yaklaşık %5-15'i malign olabilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir.Ortalama tanı yaşı 45-50'dir. Tiroit kanseri görülme insidansı yaşla artış gösterir, ancak çocukluk yaş grubunda PTK ve FTK görülme sıklığı düşüktür(76, 77).

Genç hastalarda daha çok iyi diferansiye tümörler;yaşlı hastalarda ise genellikle az diferansiye tümörler görülür. En sık görüleni PTK'dir. Metastatik tiroit kanserleri klinikte oldukça nadirdir.Bunlar içerisinde en sık böbrek, meme, akciğer, gastrointestinal sistem kanserleri tiroit bezine metastaz yapar(78).

Rastlantısal olarak tanı alan tiroit kanserleri; asemptomatik bir hastalık sürecinden sürveyi 6 ay kadar kısa olabilen anaplastik tiroit kanserine (ATK) kadar

değişik klinik seyir gösterebilmektedir. ATK'lerin neredeyse tamamı mortal seyretmekle birlikte tiroit kanseri nedeniyle ölümlerin yaklaşık %95'ini papiller, FTK ve Hurthle hücreli karsinomlar oluşturmaktadır(79). MTK dışındaki tüm tiroit karsinomları foliküler epitelden; MTK ise parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden köken alır.

Tiroit karsinomlarının ana tipleri ve görülme sıklıkları:

- Papiller karsinom (olguların %75-%85'i)
- Foliküler karsinom (olguların%10-20'si),
- Medüller karsinom (olguların %5'i)
- Anaplastik karsinom (%5'den daha azı) (74, 80, 81).

Tiroit kanseri görülme insidansında artış olmasına rağmen mortalite oranlarında düşüş mevcuttur. Bunun sebebi erken tanı imkanı, cerrahi ve/veya I131 ile etkili bir şekilde tedavinin yapılabilmesidir(82). Ayrıca tiroit mikrokarsinom insidansında artmanın yanısıra >4 cm ve >6 cm tümörlerin de insidansında artış gözlenmiştir. Dolayısıyla tiroit kanserindeki insidans artışının tek başına görüntüleme yöntemlerindeki artışa ve iyileşmeye bağlı olamayacağı, tiroit kanserlerindeki artışa sebep olan bilmediğimiz farklı etkenlerin olduğu da düşünülmelidir(83).

3.2.1. Diferansiye Tiroit Kanseri

Tiroit karsinomlarının yaklaşık %95'i foliküler hücrelerden köken alır. Diferansiye tiroit kanseleri yavaş büyüme gösteren ve oldukça iyi prognoza sahip tümörlerdir. Yaşla beraber insidans artışı görülümekle birlikte kadın/erkek oranı 3/1'dir.

Diferansiye tiroit kanseri olgularının;

- %80-90'nı papiller tiroit karsinomu
- %10'unu foliküler tiroit karsinomu,
- %3'ünü de hurthle hücreli (oksifilik tümör) tiroit kanserleri oluşturmaktadır(84).

3.2.1.1. Papiller Tiroit Karsinomu

Tiroit karsinomları içerisinde %80 ile en sık görülme oranına sahip olan tiptir. Genellikle genç yaşlarda görülür(85). %20 oranında multisentrik izlenir. %25' inde psammom cisimcikleri olarak isimlendirilen kalsifikasyonlar bulunur. En sık lenfatik sistemle metastaz yapar. Özellikle dikkat edilmesi gereken servikal lenf nodlarıdır. Ayrıca akciğer ve mediastene %2-3 oranında uzak metastaz yapabilir(86, 87). En sık klinik presentasyon şekli boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitlenin varlığıdır. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomların varlığı genellikle ileri evre hastalığı düşündürülebilir. Tanı tiroit İİAB ile konur. Tanı konduktan sonra tam bir boyun ultrasonu ile çevre lenf nodları ve karşı tiroit lobunun da metastaz varlığı açısından değerlendirilmesi gerekir. Tanı anında uzak metastaz hastaların %20'sinde gözlenebilir. PTK, %10-15 oranında olmak üzere en sık akciğerlere uzak metastaz yapar; bunu sırasıyla kemik, karaciğer ve beyin takip eder(88).

PTK'lerin %95'i sporadik, %5'i aileseldir. PTK ile birlikte görülebilen diğer familial sendromlar; ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi (endokrin bezleri etkileyen çoklu neoplazi ve lentiginöz sendromu) ve Cowden sendromu (multiple hamartomalar)'dur(89).

Histolojik incelemelerde PTK'lere özel hücresel ve nükleer özelliklerin olduğu görülmektedir. Hücreler; soluk boyanan, bol sitoplazmalı ve küboid şekillidir. Sıkışık yerleşim gösteren çekirdekler oluklu yapıya sahip olup intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar içerir. İşte bu inklüzyonlar yapılan TİİAB'nin patolojik incelemelerinde tanı koydurucudur. Bu inklüzyonlar Orphan Annie nükleus olarak da bilinir(88).

PTK'ler histolojik özelliklerine göre klasik ve varyant tip olarak sınıflandırılır. Tipik PTK'nin sağ kalım oranları oldukça iyi olmasına rağmen, tümörlerin sahip olduğu histolojik alt kümeler ile sağkalım oranları önemli ölçüde değişiklik gösterir. PTK'lerin yaklaşık %10'unda belirgin bir tümör kapsülü bulunur ve bu kapsülün varlığı olumlu bir prognostik göstergedir. Kötü prognoz uzun hücreli papiller varyant, kolumnar varyant papiller karsinom ve diffüz sklerozan varyant ile ilişkilidir(90, 91).

PTK ve FTK'nin prognozu; tümör boyutu arttıkça kademeli olarak kötüleşmektedir. Hem PTK hem de FTK'ler için tümör boyutu ile rekürrens ya da kansere özel mortalite oranları arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur(92).

Genel olarak PTK'li hastaların 10 yıllık sürveyi %95'ten yüksektir. Kanıta dayalı tiroit kanser yönetiminde, cerrahi için herhangi bir kontraendikasyon yoksa, 1 cm'den büyük primer kanserlerde totale yakın ya da total tiroidektomi yapılması önerilmektedir.

2009 ATA kılavuzlarında ileri evre PTK'leri olan T3 veya T4 tümörlerde total tiroidektomiye ek profilaktik olarak lenf nodu diseksiyonunu önerilmiş olsa da klinik olarak negatif saptanan küçük olan T1 ya da T2 tümörlerde bu prosedürün uygulanması şart değildir(93).

Papiller tiroit karsinomlarının cerrahi tedavi prosedürlerine ayrıntılı olarak bakacak olursak;

- 1 cm'den büyük PTK'lerde önerilen cerrahi işlem bilateral total tiroidektomidir. Çünkü PTK'lerde multifokal tümör olma ihtimali yüksek olduğundan, total tiroidektomi ile karşı lobdaki olası tümör odağının da çıkarılması sağlanmış olur.

- Postoperatif etkin bir RAI tedavisinin yapılabilmesi için de total tiroidektomi yapılmış olması gerekir.

- Eğer;

- Hastanın baş boyun bölgesine radyoterapi alma öyküsü yoksa,
- tümörün büyüklüğü 1 cm'den daha küçük ise,
- tümör tek odaklıysa ve intratiroidal yerleşim gösteriyor ise,
- lenf bezi metastazı yoksa,

bu hastalar düşük risk grubunda yer alırlar ve cerrahi girişim olarak lobektomi yeterli olacaktır.

- Lobektomi sonrasında yapılan histopatolojik incelemede yukarıdaki koşulları sağlamayan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılması önerilmektedir.

- Cerrahi öncesinde ya da cerrahi esnasında santral kompartmanda lenf ganglion metastazı var ise önerilen cerrahi total tiroidektomi ile birlikte ipsilateral santral kompartman diseksiyonunun yapılmasıdır.

- Cerrahi öncesinde ya da cerrahi esnasında lateral kompartmanda lenf ganglion metastazı var ise önerilen cerrahi total tiroidektomiye ek olarak ipsilateral santral ve lateral kompartman diseksiyonunun yapılmasıdır.

- Preoperatif olarak yapılan USG görüntülerinin değerlendirilmesi ile PTK'si olan hastaların %20-30'unda lenf ganglion metastazı saptanabilmektedir.

- Preoperatif yapılan USG değerlendirmesinin hastaların %20'sinde cerrahi girişim planlamasını değiştirebileceği bildirilmektedir.

PTK'li hastalara preoperatif boyun USG yapılması önerilmektedir(94-96).

3.2.1.2. Foliküler Tiroit Karsinomu

PTK'den sonra 2. en sık görülen tiroit malignitesidir. Yaşla birlikte görülme sıklığında artış olur. Kadın/erkek oranı 3/1'dir. Aynı zamanda ileri yaşla birlikte prognoz kötüleşmektedir. Hematojen yayılım göstermektedir. Hematojen yolla kemik, akciğer, beyin, karaciğere uzak metastazlar yapar, ancak lenf nodlarına metastaz yapma ihtimali daha düşüktür(97, 98). FTK tiroit kanserlerinin %5-10'unu, differansiye tiroit kanserlerinin ise %10-30'unu oluşturmaktadır. USG incelemelerinde PTK için malignite şüphesi uyandıran özelliklerin FTK için duyarlılığı daha azdır.

Histopatolojik incelemelerde FTK tanısı, kapsül ve damar invazyonlarının değerlendirilmesiyle konulabilir. FTK'lere İİAB ve frozen inceleme ile çoğunlukla tanı koymak mümkün değildir.

FTK tanısını koymak; kapsülün tamamının farklı seviyelerinden alınmış olan kesitlerin ayrıntılı olarak incelenmesi ile mümkündür. Dolayısıyla frozen

incelemelerinde yanlış negatiflik oranı yüksektir. Cerrahi öncesi uygulanmış İİAB'ne bağlı olarak "psödokapsül" ve "psödodamar" invazyonu ile gerçek invazyonun frozen incelemelerinde ayırt edilmesi oldukça zordur, bu da yanlış pozitifliklerle sonuçlanabilir. Yapılan İİAB ile FTK tanısı konamaz; sadece "foliküler lezyon" veya "foliküler neoplazm" olarak sonuç verebilir.

Foliküler lezyonun ayırıcı tanısında;

- kolloidal nodül,
- foliküler adenom,
- foliküler karsinom

• foliküler varyantlı papiller karsinom düşünülmelidir. İİAB sonucu foliküler neoplazm olarak bildirilen hastaların %20'sinde FTK saptanmaktadır. Yeni İİAB sınıflamasında foliküler lezyonların değerlendirilmesinde daha yönlendirici bilgiler verilmekle birlikte, tüm sitologların bu sınıflamayı kullanmaması veya yorum farklılıklarının olması, cerrahi girişim kararında ve cerrahi girişimin genişliği konularında yaşanan problemlerin devam etmesine neden olmaktadır.

FTK'ler genellikle lenfatik yolla metastaz yapmadığından, metastatik lenf ganglionları yoksa boyun diseksiyonu yapılmaz. İnvaziv tümör kapsül ve/veya kan damarlarının foliküler hücrelerce invaze edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Buna göre FTK'ler minimal invaziv, invaziv ve yaygın invaziv olarak sınıflandırılır. Birçok FTK minimal invaziv tümör olup vasküler invazyon yapmaksızın sadece hafif kapsüller invazyona sahiptir. Foliküler adenomlara benzerliği yüksek olmakla birlikte uzak metastaz yapma ya da ölümle sonuçlanma ihtimali düşüktür. Minimal invaziv FTK'lerde sağkalım papiller mikrokarsinomlar ile benzerlik göstermektedir. İnvaziv foliküler karsinomlarda ise 10 yıllık sağkalım oranı %80-85'tir. Damar invazyonu olan FTK'lerde uzak metastaz oranı yükselmektedir.

İİAB veya frozen incelemeleriyle, minimal invaziv FTK'nin foliküler adenomdan ayırt edilmesi mümkün olmamakta; bu sebeple, tümör genellikle sadece FN olarak tanımlanmaktadır. FN kapsamında hem foliküler adenom hem FTK yer alır. FTK tanısı ancak diagnostik lobektomiden ya da tiroidektomiden elde edilen

kalıcı histolojik parçaların analizinde foliküller tarafından tümör kapsülü invazyonunun varlığı gösterildikten sonra konulabilir(49, 99, 100).

Perioperatif frozen incelemesi tanıda yardımcı değildir. FTK tanısı almış hastalarda cerrahi şekli total tiroidektomi olmalıdır. Profilaktif olarak lenf nodu diseksiyonu uygulanmaz(88).

Foliküler Tiroit Karsinomlarında İzlem Ve Tedavi

İİAB'de foliküler lezyon olarak değerlendirilen sıcak nodüllerin karsinom olma olasılığı çok düşüktür. Nodül 3 cm'nin üstünde ise cerrahi girişim kararı verilir; daha küçük olanlarda ise takip önerilir. Ek olarak hastada hipertiroidi mevcut ise antitiroit ilaç tedavisi uygulanır.

- İİAB sonucu foliküler lezyon olan soliter soğuk nodüllerde lobektomi, multipl nodülü olan hastalarda ise total tiroidektomi uygulanır.
- Deneyimli bir endokrin patolog tarafından değerlendirilmiş minimal invaziv FTK olgularında ise izlem yeterli olmaktadır.

Histopatolojik inceleme sonucu invaziv FTK olan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi uygulanır. Tümör boyutu >1 cm ve histopatolojik incelemede yaygın invazyon saptanırsa radyoaktif iyot (RAI) tedavisi planlanır. Tümör boyutu <1cm ya da multisentrik mikروفoliküler karsinomlarda RAI tedavisi önerilmemektedir(49, 100).

3.2.1.3. Hurthle Hücreli Karsinom

Hurthle hücreli karsinom tüm tiroit karsinomlarının %3-6'sını oluşturmaktadır. Tiroit foliküler hücrelerinden köken aldığı ile ilişkili veriler mevcuttur. Hurthle hücreleri büyük ve eozinofilik boyanma paternine sahip sitoplazması olan foliküler hücrelerdir(101). Bu sebeple onkositik veya oksifilik hücreler olarak da bilinirler. İyi diferansiye tiroit kanserlerine göre daha agresif seyir gösterirler ve metastaz oranları daha yüksektir(102). Hurthle hücreli karsinom hastaların yarısında bilateral, %30'unda ise multifokal olarak izlenir(103). DSÖ Hurthle hücreli karsinomu, FTK'lerin oksifilik bir varyantı olarak tanımlamıştır.

Hurthle hücreli karsinomu saptayan en güvenilir kriterler;

- reyonel veya damar invazyonu,
- yandaş yapılara makroskopik invazyon,
- lenf nodu veya uzak metastazların varlığıdır(104).

Ayrıca radyoaktif iyot (RAI) tutma oranları açısından FTK'lerden farklılık gösterir. Eğer tümör enkapsüle ise ve tümör hücre grubunun %75'inden fazlasını Hurthle hücreleri meydana getiriyorsa bu tümör Hurthle hücreli neoplazm olarak adlandırılır(105). En fazla rastlanan klinik bulgu, tiroit lojunda ele gelen kitledir. Kadınlarda erkelere kıyasla 2 kat daha sık görülür(104). Uzak organ metastazları akciğer, beyin, karaciğer, kemik ve adrenal organlarda görülebilmektedir. Çocukluk yaş gruplarında baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü olanlarda daha sık görülür. Yapılan İİAB incelemeleriyle Hurthle hücreli karsinomun, neoplaziden ayrılması mümkün olmamaktadır. Hurthle hücreli karsinom tanısıyla ölen hastaların tamamında anöploidi varlığı belirlenmiştir.

Kötü Prognostik Faktörler

- İleri yaş
- 4 cm'den büyük tümör varlığı,
- Kapsül invazyonu,
- Lenf nodu ve uzak organ metastazının olması
- Anöploidi varlığı(104).

İzlem ve Tedavi

Hurthle hücreli karsinomların tedavisi cerrahidir. Hurthle hücreleri radyoaktif iyotu az tuttuğundan RAI tedavisinin başarısı oldukça düşüktür. Akciğer veya karaciğer metastazları mevcutsa eksternal radyoterapi palyatif tedavi verilebilir. Hurthle hücreli karsinomların tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur. Tiroglobulin ürettiklerinden rekürrensleri tiroglobulin düzeyi ile takip edilebilir. Prognoz diğer diferansiye tiroit karsinomlarına göre daha kötüdür. 10 yıllık yaşam %65 olarak bildirilmiştir(106).

3.2.2. Medüller Tiroit Kanseri

MTK tüm tiroit karsinomlarının %3-5 kadarını oluşturmaktadır. MTK nöroendokrin tümörler içinde yer alır ve tiroidin nöroendokrin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Sporadik olarak görülen MTK tüm vakaların yaklaşık %80'ini oluşturmakta; kalan%20'si ise kalıtsal sendromlardan oluşmaktadır. Bu sendromlar arasında en sık görülenler ise MEN 2A ve MEN 2B'dir(107) (Tablo3.2.).

Sporadik olgular ileri yaşlarda, ailevi olgular ise daha genç yaşlarda görülür. Tümör hücreleri de parafoliküler hücreler gibi kalsitonin sentezler. Kalsitonin haricinde somatostatin ve serotonin gibi farklı hormon sentezi de yapabilirler. Bu hormonlardan serum kalsitonin ölçümü değerlidir. Tanı ve hastalığın seyrini göstermede kullanılır.

Histopatolojik incelemelerde, stromada amiloid denilen kalsitonin moleküllerinin birikmesiyle meydana gelen punktat ekojenik odaklara sık rastlanmaktadır. İİAB incelemeleriyle olguların %80'ine tanı konulabilmektedir. Bununla birlikte serum kalsitonin ölçümleri de MTK tanısında önemli bir belirteç konumundadır.

Serum kalsitonin düzeyi yüksekliği

- C hücre hiperplazisi
- Tiroiditler
- Kronik renal yetmezlik
- İleri yaş

gibi durumlarda görülebilir.

Sporadik MTK'larda ailevi olanların tersine tümör çoğunlukla tek lobda ve tek odaklı olarak görülür. Lenf nodu yayılımı yüksektir. Primer tümörü palpabl olan hastaların %50-60'ında lenf ganglion metastazı da saptanmaktadır. Aynı şekilde bu hastaların %75'inde aynı taraftaki, %47'sinde karşı taraftaki kompartmanlarda lenf ganglion metastazı saptanmaktadır. Hematojen yolla sıklıkla akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve yumuşak dokulara metastaz yapar.

Sağkalım hastalığın evresine bağlı olarak değişmekle birlikte, ortalama 10 yıllık sağkalım %75-85 olarak bildirilmektedir(108, 109).

MTK ve MEN 2'nin tüm ailesel formları otozomal dominant geçiş gösterir. MEN 2A'da %95 ve familial MTK'li hastalarda %88 RET protoonkogen mutasyonu vardır. Klinik olarak sporadik MTK'li hastaların yaklaşık %6'sında RET'te germline mutasyonu vardır(110).

MTK'de 10 yıllık sağ kalım oranları evre I'de %100, evre II'de %93, evre III'te %71 ve evre IV'te %21 olarak bulunmuştur(111).

Tablo 3.2. Multipl Endokrin Neoplazi Alt Tipleri(107).

MEN2A	MTK, Feokromasitoma, Hiperparatiroidizm Varyantları: I. Kütanöz liken amiloidozun eşlik ettiği MEN2A II. Hirschsprung hastalığının eşlik ettiği MEN2A İzole MTK ile seyreden ailesel MTK da MEN2A'nın bir varyantı olarak kabul edilmektedir.
MEN2B	MTK ve Feokromasitoma Bu hastalıklara • tipik yüz görünümü • oftalmik anomaliler • iskelet sistemi malformasyonları • ganglionöromatözis eşlik eder.
MTK: Medüller tiroit kanseri, MEN: Multipl endokrin neoplazi	

Medüller tiroit kanserinde prognostik faktörler

1. Yaş: 5 ve 10 yıllık survi sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50'dir.
2. Hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz varlığı)
3. Erkek cinsiyet
4. Tümör çapı
5. Tiroit dışı yayılım
6. Damar invazyonu
7. Kalsitonin immun reaksiyonu
8. Tümör dokusunda amiloid birikimi
9. Postoperatif rezidüel dokunun kalması
10. Postoperatif kalsitonin yüksekliği
11. Tiroit dokusunda galektinin gösterilmesi
12. Yüksek kan karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi,
13. Prokalsitonin / kalsitonin oranının yükselmesi(112-117).

İzlem ve Tedavi

MTK için esas tedavi yöntemi cerrahidir. MTK için tedavi edici herhangi bir sistemik tedavi ajanı henüz mevcut olmasa da lokal-ilerlemiş ve metastatik MTK için vandetanib ve cabozantinib kullanımı tavsiye edilmektedir. Cerrahi sonrası levotiroksin desteği tüm hastalara verilmelidir. Bununla beraber TSH baskılanması uygun değildir(118).

➤ MTK tanısında serum kalsitonin düzeyi ve İİAB sonucu veya şüpheli aile hikayesinin olması değerlidir. Eğer İİAB'de C hücre hiperplazisi saptanmışsa bu olgularda ailevi MTK olabileceği düşünülmeli, hastanın kendisinden ve 1. derece tüm akrabalarından RET mutasyon analizi istenir.

➤ MTK tanısı ya da şüphesi olan tüm olgularda boyun USG incelemesi yapılır. Yapılan USG ile primer tümör ve servikal lenf düğümleri değerlendirilir. Serum kalsitonin, kalsiyum, karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve RET mutasyon analizleri yapılır. MTK'lerde başlangıç incelemeleri arasında somatostatin reseptör sintigrafisi ya da PET görüntüleme yer almamaktadır.

➤ MTK' de operasyon öncesi olası feokromasitoma varlığı araştırılır, bunun için hastanın 24 saatlik idrarında katekolamin ölçümleri yapılır. Eğer katekolamin seviyeleri yüksek saptanırsa bu hastalarda adrenal bezlere yönelik BT veya MRI görüntülemeleri yapılır. Feokromasitoma saptanırsa da öncelikli adrenalektomi uygulanır.

➤ MTK tanısı kesin olan, boyun USG incelemesinde lenf ganglion metastazı saptanmayan, serum kalsitonin düzeyi <400 pg/ml olan hastalara total tiroidektomi ve ipsilateral santral lenf nodu diseksiyonu uygulanır.

➤ MTK tanısı kesin olan, boyun USG incelemesinde lenf nodu metastazı saptanan ya da serum kalsitonin düzeyi >400 pg/ml olan hastalarda uzak bölgesel ve uzak organ metastazlarının varlığı araştırılır. Boyun, toraks, batin BT ya da MRI incelemelerinin de yapılması tavsiye edilmektedir. Lateral boyun kompartmanlarında yer alan şüpheli lenf ganglionlarından İİAB veya İİA-kalsitonin (kalsitonin washout) ölçümleri yapılarak, ganglion metastazları değerlendirilir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karaciğer metastazları %20 oranında belirlenemez. Bu sebeple karaciğer metastazları varlığını kesinleştirmek amacıyla tanısal laparoskopi

yapılabilir. Ayrıca kemik metastazlarının araştırılmasında kemik sintigrafisi veya MRI incelemelerinin yapılması önerilmektedir.

➤ Eğer uzak organ metastazı saptanmamışsa bu olgulara uygulanan cerrahi şekli total tiroidektomi ve ipsilateral santral lenf diseksiyonu olmalıdır. Lateral boyun kompartmanlarında ganglion metastazı saptanmışsa; total tiroidektomi ve ipsilateral santral lenf diseksiyonuna ek olarak metastaz saptanan kompartmanların da diseksiyonu gerekir. Santral lenf diseksiyonunda VI. kompartman, lateral lenf diseksiyonunda II.-V. kompartmanların diseksiyonu önerilmektedir.

Eğer yaygın uzak organ metastazları saptanmışsa, primer tümör boyunda vasküler yapılar veya trakea, özefagus gibi organlara invazyon gösteriyorsa, palyatif amaçlı cerrahi girişim yapılması önerilmektedir. Radyoterapinin etkinliği tartışmalıdır. Karaciğer metastazlarında embolizasyon yöntemi uygulanabilir. Somatostatin analoglarının yarar sağlamadığı kabul görmektedir(108, 109).

3.2.3. Anaplastik Tiroit Karsinomu

ATK, tiroit bezinde hormon üretiminden sorumlu foliküler epitel hücrelerinden köken alan kötü diferansiye bir tümördür. İnsanlardaki en agresif seyirli neoplazmlardan biri olan ATK, tiroit karsinomlarına bağlı ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumludur.

ATK saptanan olgularda ortalama sağkalım süresi ise 6-8 ay kadar kısadır. Bununla birlikte hastalık 60 yaş üzerinde ve kadın cinsiyette daha sık görülür(119). Boyun bölgesinde lezyon oluşumu, kısa sürede gelişen kaşeksi, dispne, tükürükte kan gözlenmesi ve ses kısıklığı hastalık için uyarıcı semptomlardır. Ayrıca yaş, cinsiyet, genetik faktörler, radyasyon maruziyeti ve guatr patogenezi de yer alan diğer risk faktörleridir.

ATK'de tümöral hücrelerin proliferasyon hızının çok yüksek olması ve apoptozise dirençli olmaları metastaz yapma potansiyellerini arttırmaktadır. Bu sebeple genelde tanı konduğunda hastalık zaten ileri evrededir. Hastalığın tanısı için; USG eşliğinde biyopsi yapılması, radyoaktif iyotla görüntüleme, BT, X-ray gibi pek çok yöntem kullanılmaktadır. Ancak bazı durumlarda hastaların ilerleyen yaşı, geç tanı konması ile birleşince tedavi olanakları çok azalmaktadır.

ATK için standart bir tedavi rejimi olmamakla birlikte tedavi şekli; tümörün büyüklüğü, metastaz durumu ve hastanın yaşına göre kişiye özel olarak değişiklik göstermektedir. Ancak günümüzde ATK olan vakalarda cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerine başvurulsa da etkin bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır(120-122).

3.3. Tiroit Karsinomlarında Evreleme

Mevcut evrelendirme sistemleri arasında en sık kullanılmakta olan TNM evreleme sistemidir. AJCC tarafından 2010 yılında 7. revizyonu yapılan bu evreleme sistemine Tablo 3.3.'de yer verilmiştir(123).

Tablo 3.3. Tiroit Karsinomları TNM Evreleme Sistemi(124).

TNM evreleme
Primer Tümör (T)Tüm kategoriler soliter (s) ve multifokal (m) olarak ayrılabilir.
Tx Primer tümör değerlendirilemiyor. T0 Primer tümöre ait kanıt yok. T1 Tiroit ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör T1a Tiroit ile sınırlı 1 cm ve altı tümör T1b Tiroit ile sınırlı 1 cm üstü,2 cm ve altı tümör T2 Tiroit ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tümör T3 Tiroit ile sınırlı 4 cm ve altı tümör veya minimal tiroit dışı yayılım (sternotiroit kasa veya peritiroit yumuşak dokuya yayılım gibi) T4a İlimli ilerlemiş hastalık Herhangi bir boyuttaki tümörün tiroit kapsül dışına çıkarak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özefagusa veya rekürren larengeal sinire yayılım T4b Çok ilerlemiş hastalık Tümörün prevertebral fasyaya yayılımı veya karotid arter /mediastinal damarları kapaması Tüm anaplastik tümörler T4 olarak kabul edilir. T4a İntratiroidal anaplastik karsinom T4b Belirgin tiroit dışı yayılımla anaplastik karsinom
Bölgesel Lenf Nodları (N) Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. N0 Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok. N1 Bölgesel lenf nodlarında metastaz var. N1a Level VI da metastaz (pretrakeal,paratrekeal,prelaringeal/Delfian lenf nodları) N1b Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (level I,II,III,IV veya V) veya retrofarengeal veya üst mediastinal (level VII) lenf nodlarına metastaz
Uzak yayılım (M) Mx Değerlendirilemiyor M0 Uzak metastaz yok. M1 Uzak metastaz var.

4. TİROİD KARSİNOMU VE ANNEXİN A2

Tiroit karsinomu en sık görülen malign endokrin tümörlerden biri olmaya devam etmektedir ve morbidite oranı son otuz yıldır artmaktadır. 2018'de Tiroit karsinomu, kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla meydana gelmiştir ve kadınlarda ortaya çıkan kanserlerin %5.1'ini temsil etmiştir. Tiroit kanserinin dört patolojik türü vardır: PTK, FTK, ATK ve MTK; PTK ve FTK ayrıca diferansiye tiroit karsinomu (DTK) olarak da adlandırılır. Artan morbidite oranına rağmen mortalitesi artış göstermemiştir; daha ziyade erken tanıdaki gelişmeler sayesinde düşmüştür. DTK, tiroit kanserlerinin %90'ını oluşturur. 20 yıllık sağkalım oranı %95 olarak kalmıştır. Bununla birlikte, bazı durumlarda metastaz veya nüks gözlenmiştir. Aksine, ATK ve MTK'nin istenmeyen prognozları vardır. Şu anda, Tiroit kanseri için geleneksel tedavi cerrahi ve radyoaktif iyot I131 tedavisini içerir. Tiroit CA'lı hastalar esas olarak tümör dokularının nüksü, radyoaktif iyot I131 tedavisine direnç ve metastaz nedeniyle ölür. Sonuç olarak, Tiroit kanserinin patogenezi, gelişim ve malign transformasyonu ile ilgili moleküler genetik olayları incelemek zorunludur; bu, yüksek dereceli ve kötü prognozlu tiroit kanser tiplerinin erken teşhisi için yeni hedefler ve moleküler markerlar sağlayacaktır(125).

4.1. Annexin A2

36 kDa ağırlığında bir protein olan Annexin A2 (ayrıca p36, aneksin II, ANXA2, kalpaktin I, lipocortin II, kromobindin VIII veya plasental antikoagülan protein IV olarak da adlandırılır), 15q22.2 kromozomu üzerinde bulunur. ANXA2 bazı tümör hücrelerinde, endotelial hücrelerde, makrofajlarda ve mononükleer hücrelerde eksprese edilir. ANXA2 N-terminal bölgesi, C-terminal bölgesi ve çekirdek bölgesi olmak üzere üç farklı fonksiyonel bölge içerir. N-terminal bölgesi, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve S100 / A10 (p11 olarak da adlandırılır) bağlama bölgesini içerir. ANXA2'nin çekirdek bölgesi kalsiyum ve fosfolipid bağlanma bölgesini içerir. C-terminal bölgesi F-aktin, heparin ve plazminojen bağlama bölgelerini içerir. Çekirdek alanı dört tekrar içerir ve her tekrar beş alfa helix içerir. ANXA2'de çekirdek alanı, GxGT- [38 kalıntıları] -D / E dizisine sahip iki annexin tipi kalsiyum bağlanma alanına sahiptir. ANXA2 kalsiyuma bağlı bir

şekilde aktive edilir ve p11 ile bir heterotetramer oluşturmak üzere hidrofobik bir amino asidi açığa çıkaran konformasyonel bir değişikliğe uğrar. Bu kompleks fosfolipidlere yüksek afinite gösterir. ANXA2, iki ANXA2 molekülü ve iki p11 molekülünden oluşan bir monomer veya heterotetramer olarak bulunur ve salgı, membrana bağlı, sitoplazmik ve nükleer form olmak üzere dört forma sahiptir. ANXA2 heterotetramer sitoplazmadan hücre dışı plazma zarına geçecektir. Genel olarak, çekirdekte ifade edilen ANXA2 hücre döngüsü bağımlıdır.

ANXA2 ekspresyonunun artması, geniş bir kanser hücresi spektrumunda sıklıkla gözlenir. Genel olarak, ANXA2 akut lenfoblastik lösemi (ALL), APL, meme kanseri, kolorektal karsinom (CRC), mide kanseri, glioma, hepatoselüler karsinom (HCC), akciğer kanseri, multipl miyelom (MM), oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) ve pankreas kanserinde aşırı ekspresyona sahiptir. ANXA2'nin kanserde aşırı ekspresyonu, erken teşhis için bir teşhis markeri, prognoz için bir prediktif faktör veya ilaç direnci için bir marker gibi çeşitli klinik uygulamalara sahip olabilir(126).

Meme karsinomunda immünohistokimyasal (IHC) sonuçlar, ANXA2'nin invaziv duktal karsinomda ve ayrıca in situ duktal karsinomda aşırı ekspresyona sahip olduğunu göstermiştir; ancak memede normal veya hiperplastik duktal epitelde ekspresyon saptanmamıştır(127). Over kanserinde, insan epididim proteini 4 ile birlikte ANXA2, MAPK ve fokal yapışma sinyal yollarını aktive ederek over kanseri hücrelerinin invazyonunu ve metastazını arttırdığı saptanmıştır(128).

İnsan tümörlerinin; anjiyogenezi, tümör büyümesini ve metastazı desteklediği bilinen bir serin proteaz olan plazmini aşırı ürettiği iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, endotelial veya tümör hücrelerinin plazmin proteolitik aktivitesini düzenlediği mekanizma iyi anlaşılamamıştır. Hücre yüzeyi reseptörleri, plazminojenin plazmine aktivasyonunu ve proteolitik aktivitesini düzenler. ANXA2; plazminojene bağlanan ve onu plazmine dönüştüren, plazminojen ve tPA için iyi incelenmiş reseptörlerden biridir. Plazmin, fizyolojik olarak fibrinolizde rol oynayan oldukça reaktif bir enzimdir. Plazminin proteolitik aktivitesi çok sıkı bir şekilde düzenlendiği için, plazminin kontrolsüz üretimi etraf vasküler yapıların ekstrasellüler matriksini (ECM) ve bazal membranı (BM) bozabilir. Bu nedenle plazmin neoanjiyogenezi, kanser invazyon ve metastazında önemli bir rol oynar. Bu nedenle,

plazmin oluşumunu düzenleyen reseptör, anti-kanser / anti-metastatik ajanların gelişimi için çekici bir hedef olabilir.

Plazminojen, plazmin zimojen formudur ve art arda beş kringle alanı içerir. Plazminojen, Arg561-Val562 peptit bağının hidrolizi yoluyla iki zincirli serin proteinaz, plazmin verecek şekilde plazminojen aktivatörleri (PA) ile ayrılır. Plazmin aktivitesi, fibrin pıhtısının bozulması, hücre dışı proteoliz, makrofajların bir yaralanma bölgesine göçü, doku onarımı / remodellingi, invazyon ve anjiyogenez gibi bir dizi fizyolojik süreçte kritiktir. Yakın zamana kadar, plazminin fizyolojik rolünün, fibrin tıkaçlarının vasküler yataktan çıkarılmasıyla kan akışkanlığının korunması gibi fibrinoliz ile sınırlı olduğuna inanılıyordu. Bununla birlikte, ortaya çıkan raporlar, patolojik koşullar altında, tümör mikro çevresindeki plazminin kontrolsüz aşırı üretiminin ECM'nin lokalize bozulmasını hızlandırabildiğini ve bunun da EC / tümör hücresi invazyon ve migrasyonunu kolaylaştırabildiğini göstermektedir. PA hücre yüzeyine bağlanır ve daha sonra ECM'nin bozulmasına yol açan ve böylece hücre göçü ve invazyonu teşvik eden bir proteolitik kaskadı aktive eder. Bu sonuç, uPA (ürokinaz tipi) ve plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) tümör hücreleri veya çevreleyen stromal hücreler tarafından yüksek oranda eksprese edilmesi ve her ikisinin de insan kanserlerinde bağımsız prognostik göstergeler olması ile desteklenmektedir. Yayınlanmış raporlar plazminin kanserdeki rolünü kuvvetle desteklemekte ve plazmine plazminojen aktivasyonunun tümör hücresi invazyonu, migrasyonu metastazı ve anjiyogeneze bağlı tümör ilerlemesi için bir ön koşul mekanizması olduğunu düşündürmektedir.

ANXA2'nin benzersiz bir biyokimyasal özelliği, proteinin değişken N-terminalinin, Ca^{++} bağlayıcı proteinlerin bir üyesi olan P11 için yüksek bir afinite etkileşim bölgesi içermesidir. Bu kompleks heterotetramerik kompleks (iki ANXA2 molekülü ve iki P11 molekülü) olarak bilinir ve ekzositoz veya endositozda rol oynadığı öne sürülmüştür(10).

Hücre içi olarak, ANXA2, ekzositoz, endositoz ve lipid mikro alanları yoluyla membran alışverişine karışır. ANXA2 geninin yıkılmasının DNA sentezini ve hücre çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir, bu da ANXA2'nin hücre bölünmesinde bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, ANXA2 ve CD44 arasındaki bir

etkileşimin, hücre hücre iskeleti ile etkileşime giren lipit yığınlarının oluşumu için gerekli olduğu gösterilmiştir. ANXA2 ve S100A10 kompleksi, kolesterol açısından zengin membran geçişlerinde F-aktini doğrudan bağlar ve böylece hücre iskeleti ile etkileşime girer. ANXA2'nin p53 aracılı apoptozda etkileşime girdiği ve nükleer faktör κ B gibi pro-survival sinyalleri aktive ederek radyasyona bağlı apoptozu önlediği gösterilmiştir. ANXA2 ayrıca fosfolipaz A2 (PLA2) kaynaklı iltihaplanmayı inhibe eden fosfolipaz A2'yi (PLA2) endojen bir şekilde inhibe eder(129).

S100A10, EF-el tipi kalsiyum bağlayıcı proteinler olan S100 protein ailesinin bir parçasıdır. S100 ailesi, 9 ila 13 kDa ağırlığında 25 ayrı izoformdan oluşur. 25 S100 geninden yirmi ikisi, genomik yeniden düzenlemeye eğilimli 1q21 kromozom bölgesinde bulunur. Kararsız bir bölgenin bu göstergesi, S100 proteinlerinin kanser gelişiminde nasıl ilgili bir odak olabileceğini destekler. S100A10'un hücre içi fonksiyonu, kalsiyum homeostazi, hücre döngüsü regülasyonu, fosforilasyon, hücre büyümesi, migrasyon ve hücre iskeleti bileşenleri ile etkileşimleri ve transkripsiyonel faktörlerin regülasyonunu içerir. S100 proteinlerinin hücre dışı fonksiyonu, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak sitokin benzeri bir davranışla karşılaştırılabilir. S100A10'un, *in vivo* anjiyogenezde kritik bir rol oynadığı görülmekte ve bu da endotelial hücre fonksiyonunda rol aldığını düşündürmektedir(130).

S100A10, sürekli açık bir konformasyonda kilitlenme biçiminde benzersizdir. ANXA2'nin bağlantısı, S100A10 dimerinin Helix III ve IV arasındaki serbest hidrofobik boşluğa yerleştirilir(131). Hücre zarında ANXA2, S100A10 ile birleşerek iki ANXA2 biriminden ve iki 11-kDa S100A10 proteinden oluşan 94 kDa heterotetramer oluşturur. ANXA2-S100A10 heterotetramer, hücre yüzeyinde plazmin oluşumuna aracılık eden anahtar bir plazminojen reseptörüdür. S100A10 ayrıca ANXA2 fonksiyonunu yürütmek için gerekli olan kalsiyum seviyesine müdahale ederek ANXA2 kalsiyuma duyarlılığını artırır(132). S100A10- ANXA2 etkileşimi, meme kanseri hücrelerinin ve çok sayıda endotelial hücreden hücreye yapışmasında rol oynamaktadır. Etkileşim, meme kanseri olan hastalardan alınan dokuda ANXA2 ve S100A10'un protein ekspresyonunun araştırılmasıyla gösterilmiştir(133). Bütün plazminojen / plazmin / fibrin, ECM'nin proteolizi, fibrin pıhtı yıkılması, makrofaj migrasyonu, doku remodellingi, invazyon ve anjiyogenezin

önemli düzenleyicileridir. Tümör mikroçevresindeki aşırı plazmin üretimi, ECM'nin yıkılmasını artırır ve böylece tümör invazyonunu kolaylaştırır ANXA2, tPa ve plazminojen için bağımsız bağlanma bölgelerine sahiptir. ANXA2 bu proteinleri hücre yüzeyine birleştirerek plazmin üretimini hızlandırır(10). ANXA2 ve tPa arasındaki bağlanma yeri, her ikisi de arteriyotrombotik ajanlar olan lipoprotein (a) ve homosistein tarafından mekanik olarak bloke edilir(134). ANXA2-S100A10, çeşitli normal hücre ve kanser hücrelerinde plazmin üretiminin % 50-90'ını düzenler(135).

HE4'ün ANXA2'ye bağlanma yeri, 26. amino asitten sonra N-terminalinde bulunur. HE4 ve ANXA2, hücre dışı sinyal ayarlı kinaz / mitojenle aktive edilen protein kinazı (ERK / MAPK) ve fokal yapışma kinaz (FAK) yollarını aktive eder. ERK / MAPK sinyal yolu çoğalmayı, göçü ve apoptozu etkiler. FAK, tümör mikro ortamı içinde hücre sinyalinin düzenleyicisidir ve hücre hareketini, invazyonunu ve hayatta kalmayı kontrol eder.

Prokatepsin B lizozomlarda barındırılan bir enzimdir. Prokatepsin B laminin, fibronektin ve kollajen IV gibi ECM proteinlerini parçalayabilir ve böylece tümör hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırabilir. İmmünohistokimya (IHC), rekombinant prokatepsin'in ANXA2-S100A10 heterotetrameri ile etkileşime girdiğini göstermiştir. Benzer şekilde, prokatepsin ve ANXA2 heterotetramerinin biri epitelyal diğeri mezenchimal kökenli iki insan kanser hücresinde ko-lokalize olduğu gösterilmiştir. Prokatepsin B tek başına veya ANXA2 ile etkileşime girerek uPA ve kollajenaz gibi diğer proteolitik proteinleri aktive edebilir. Bu proteinler ayrıca ECM'yi yıkar ve invazyonu kolaylaştırır.

ANXA2, plazminojen, S100A10 ve HE4 gibi farklı proteinlerle işbirliği yapar. Bu ajanlar ve ANXA2 arasındaki karmaşık etkileşim malignite potansiyelinde rol oynuyor olabilir. ANXA2'nin devam eden regülasyonu ve işbirliği malign potansiyelinin temeli olabilir ve Annexinler, plazminojen, S100 proteinleri; HE4'e dönük ve tedaviyi hedeflemeye yönelik daha fazla araştırmanın odağı olabilir(129).

5. MATERYAL VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Endokrin Servisinde Mart 2019- Şubat 2020 Tarihleri arasında Tiroit İİAB sonucu Foliküler Neoplazm veya Foliküler Neoplazm Şüphesi Veren Yayma içeren patolojilere sahip yatan ve operasyon planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Toksik nodülleri bulunan, hipertiroidik veya hipotiroidik olup ilaç kullanan hastalar, gebe ya da laktasyon sürecinde bulunan hastalar, senkron malignitesi bulunan veya kemoterapi radyoterapi almakta olan hastalar ve tiroit hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu. Bütün katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Nodül değerlendirmesi USG eşliğinde deneyimli radyologlar tarafından ve radyolojik olarak şüpheli 1 cm'den büyük nodüllere yapıldı.

Kan örnekleri, hastalardan preoperatif dönemde oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dk bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandıktan sonra 3500 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorflara bölünüp alikotlanarak çalışma gününe kadar -80 °C de muhafaza edildi.

Tiroidektomi işlemleri tiroit cerrahisinde en az 5 yıllık deneyimli cerrahlar tarafından yapıldı. İntraoperatif olarak daha önce İİAB yapılan nodül tarafından yaklaşık 0,5 gram doku örneği alınarak aynı şekilde çalışma gününe kadar -80 °C de muhafaza edildi.

Çalışma günü çalışmadan 24 saat önce numuneler derin dondurucudan çıkarılıp +4 °C'de bekletilerek çözülmeleri sağlandı. Doku örnekleri homojenizatör ile uygun hale getirilerek analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum ve doku örneklerinde ANXA2 düzeyleri ticari olarak satın alınan Sunlog marka (Katalog No: SL2919Hu, SUNLOG BIOTECH CO., LTD, Zhejiang, China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı 30 pg/ml-2000 pg/ml idi.

Post operatif patoloji sonuçlarına göre hastalar benign ve malign olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Takip edilen piyes patoloji sonuçları ile serum ve doku ANXA2 ölçüm düzeyleri eşleştirilerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

5.1. Verilerin istatistiksel analizi

Araştırmada toplanan verilerin analizleri IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü ≥ 50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-of belirlemek Youden-İndex kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

6. BULGULAR

Çalışmada 11'i erkek (% 24,4), 34' ü (%75,6) kadın olmak üzere toplam 45 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması 46 (18-71) idi. Çalışmadaki hastalar ameliyat sonrası patolojilerine göre benign ve malign olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Benign grupta 26 (%57,8) hasta, malign grupta ise 19 (%42,2) hasta vardı. Benign gruptaki hastaların 19'u kadın 7'si erkek idi. Benign gruptakilerin yaş ortalaması 43 (18-71) idi. Malign gruptaki hastaların 15' i kadın 4' ü ise erkek idi. Malign gruptakilerin yaş ortalaması 49 (25-70) idi.

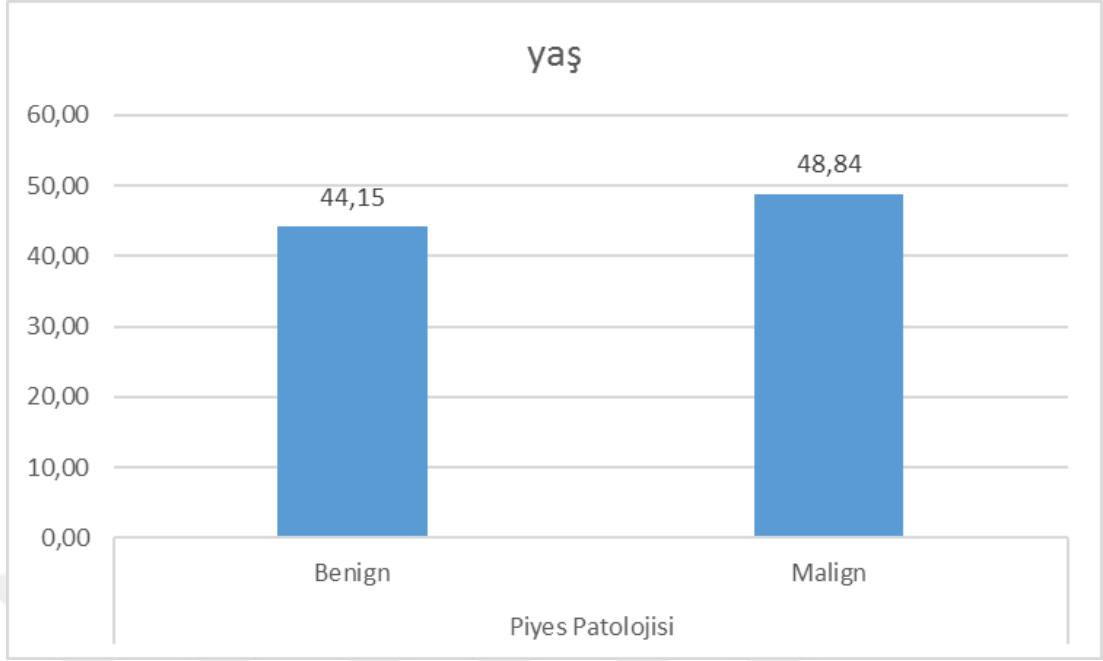
Cinsiyet ile patoloji sonuçları karşılaştırıldığında malign ve benign grup arasında cinsiyet bakımından fark bulunamadı ($p>0,05$). Yaş ile patoloji sonuçları karşılaştırıldığında malign ve benign grup arasında yaş bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.1, 6.2. ve Grafik 6.1).

Tablo 6.1. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Yaş ile Karşılaştırılması

	Piyes Patolojisi										t,Z	P
	Benign Hasta Grubu					Malign Hasta Grubu						
	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max		
Yaş	44	15	43	18	71	49	12	49	25	70	-1,144	,259

Tablo 6.2. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Cinsiyet ile Karşılaştırılması

	Piyes Patolojisi						ki-kare	p
	Benign hasta Grubu			Malign Hasta Grubu				
	Count	Column N %	Count	Column N %	Count	Column N %		
Cinsiyet	Erkek	7	26,9%	4	21,1%	0,010	0,919	
	Kadın	19	73,1%	15	78,9%			



Grafik 6.1. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Yaş ile Karşılaştırılması

Yapılan komorbidite değerlendirmesinde 4 (8,9%) hastada kardiyovasküler hastalık olduğu, 2 (4,4%) hastada serebrovasküler hastalık öyküsü bulunduğu, 2 (4,4%) hastada diabetes mellitus bulunduğu ve 4 (8,9%) hastada akciğer hastalığı olduğu öğrenildi.

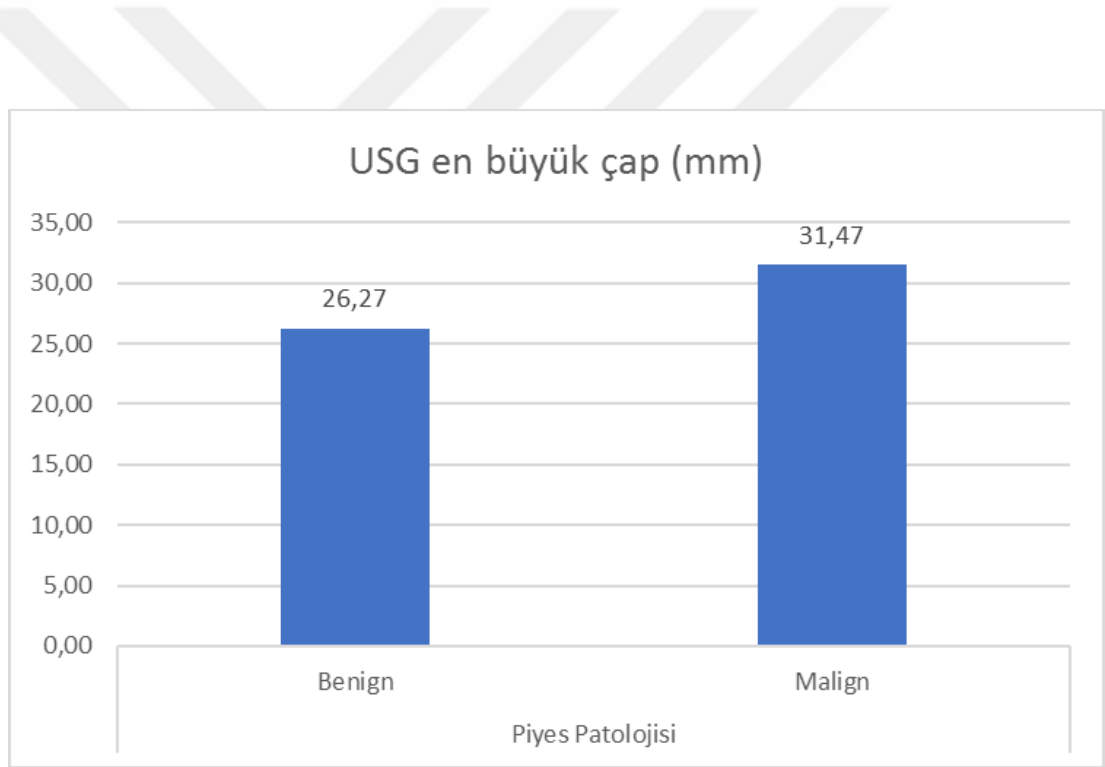
Hastaların tiroit fonksiyon testlerine bakıldığında 2 (%4,4) hastada subklinik hipotiroidi, 40 (%88,9) hasta ötiroidi ve 3 (%6,7) hasta subklinik hipertiroidi mevcuttu. Hastaların hiçbirinde tiroit ilaç kullanım öyküsü yok idi.

Hastalara yapılan preoperatif boyun tiroit USG incelemesinde 29 (%64,4) hastada nodüller bilateral iken 16 (% 35,6) hastada soliter idi.

USG’de İİAB yapılan nodül çapı benign grupta ortalama 24 mm (10-51) iken malign grupta nodül çapı ortalama 33 mm (11-73) idi. USG ‘deki nodül çapı ile patoloji sonuçları karşılaştırıldığında benign ve malign grup arasında nodül çapı bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.3. ve Grafik 6. 2.).

Tablo 6.3. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Dominant Nodül Çapı ile Karşılaştırılması

	Piyes Patolojisi										t,Z	p
	Benign Hasta Grubu					Malign Hasta Grubu						
	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max		
en büyük	26	11	24	10	51	31	14	33	11	73	-1,388	,172



Grafik 6.2. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Nodül Çapı ile Karşılaştırılması

USG’de İİAB yapılan nodülün ekojenitesi değerlendirildiğinde, benign grupta 19 hastada nodül hipoekojen, 4 hastada izoekojen, 3 hastada hiperekojen iken malign grupta 9 hastada hipoekojen, 9 hastada izoekojen, 1 hastada hiperekojen olarak değerlendirildi. Nodül ekojenitesi bakımından benign ve malign grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.4.).

Tablo 6.4. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Nodül Ekojenitesi ile Karşılaştırılması

		Piyes Patolojisi				ki-kare p	
		Benign Hasta Grubu		Malign Hasta Grubu			
		Count	Column N %	Count	Column N %		
Ekojenite	Hipoekojen	19	73,1%	9	47,4%	0,078	
	İzoekojen	4	15,4%	9	47,4%		
	Hiperekojen	3	11,5%	1	5,3%		

Bu hastaların sadece 3 'ü (%6,7) nüks idi ve alınan anamnezlerinde 20 yıl ve daha öncesinde bir dış merkezde tiroit operasyonu geçirmiş olduğu öğrenildi.

45 hastanın 19'una (%42,2) operasyonda total tiroidektomi, 26'sına (%57,8) sağ ya da sol olmak üzere lobektomi yapıldı (Tablo 6.5.).

Tablo 6.5. Hastalara Uygulanan Operasyon Şekli

		Count	Column N %
Operasyon Şekli	Total Tiroidektomi	19	42,2%
	Sağ / Sol Lobektomi	26	57,8%

Ameliyat sonrası hastaların kan kalsiyum ve fosfor düzeyleri incelendi. Hastalar ses kısıklığı, kanama ve yara yeri enfeksiyonu açısından vizitlerde kontrol edildi. Toplamda 6 hastada geçici hipokalsemi gelişti. Medikal tedavi ile düzeltildi. Hastalar ameliyat sonrası ortalama 5,5 ay (Min 1-Max 11 ay) takip edildi.

Postoperatif takiplerinde mevcut patoloji sonucuna göre malign gelen ve lobektomi yapılan 8 hastaya sonrasında tamamlayıcı tiroidektomi işlemi yapıldı.

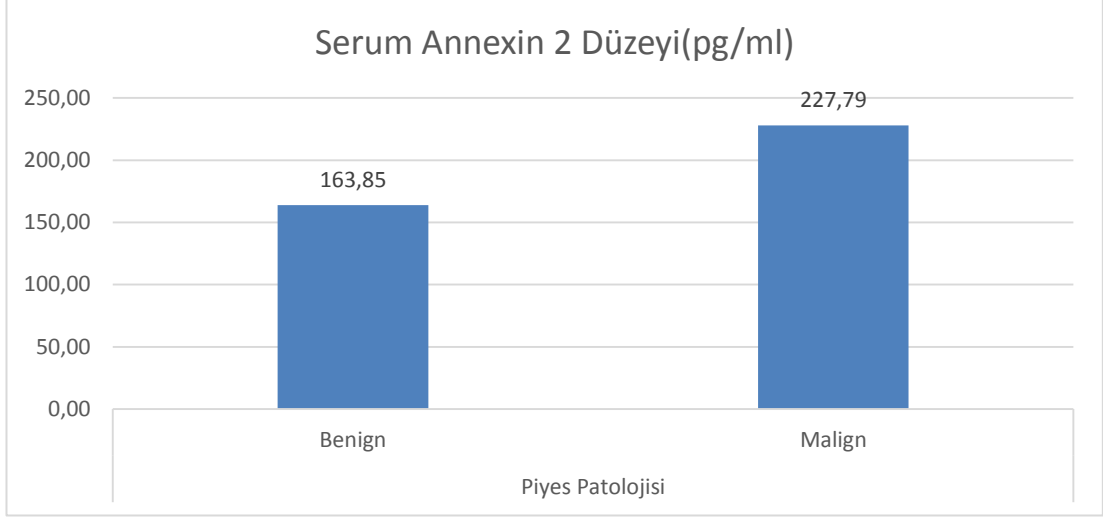
Preop dönemde bütün hastalardan alınmış olan periferik kandan ve peroperatif doku örneklerinden ANXA2 protein düzeyi çalışıldı.

Kan örneklerinde benign gruptaki ortalama ANXA2 düzeyi 147 pg/ml (89-422) iken; malign gruptaki ortalama ANXA2 düzeyi 196 pg/ml (91-570) idi. Malign

gruptaki ortalama serum ANXA2 düzeyi benign gruptakinden daha yüksek bulundu. Benign ve Malign hastalardaki serum ANXA2 düzeyi ortalama değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$). Aynı zamanda grupları ayırt etmek için roc analizi sonrasında youden indexi kullanılarak cut-off değeri 186 olarak belirlenmiştir. Hastaların serum ANXA2 düzeyleri 186 dan yüksek ise %52,6 olasılıkla malign oldukları belirlenmiştir. Hastaların serum ANXA2 düzeyleri 186 dan düşük ise %80,8 olasılıkla Benign oldukları belirlenmiştir (Tablo 6.6. ve Grafik 6.3.).

Tablo 6.6. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Serum Annexin A2 Düzeyi ile İlişkisinin ROC Analizi

	Serum Annexin 2 Düzeyi		Area Under the Curve (ROC)						
	mean \pm std	median (min-max)	Area \pm Std. Error	Lower - Upper	95% CI for Area	cut-off	Sensitivity	Specificity	p
Benign	164 \pm 72	43 (18-71)	0,68 \pm 0,082	0,52 - 0,84	186,000		,526	,808	,042
Malign	228 \pm 121	196 (91-570)							

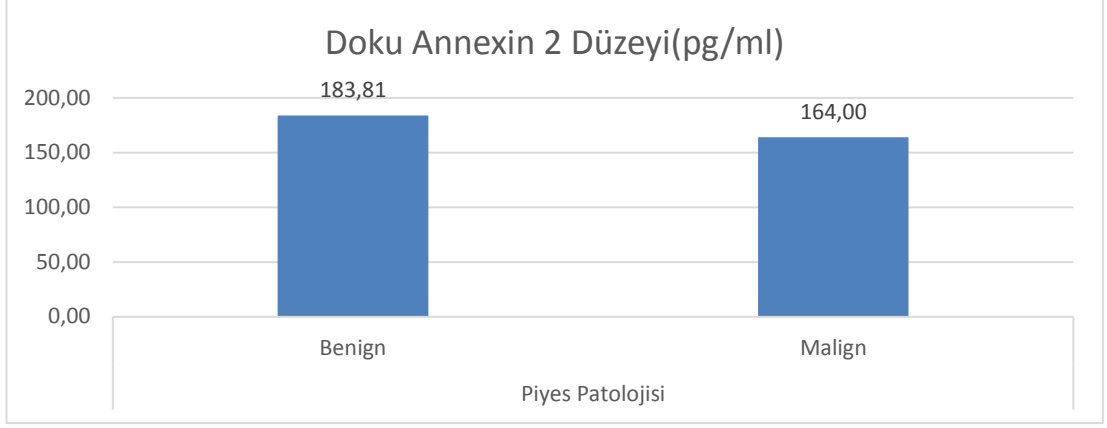


Grafik 6.3. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Serum Annexin A2 Düzeyi ile Karşılaştırılması

Doku örneklerinde ANXA2 düzeyleri benign grupta ortalama 166 pg/ml (56-393) iken malign grupta 156 pg/ml (86-305) idi. Malign ve benign grup arasında doku ANXA2 düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.7. ve Grafik 6.4.).

Tablo 6.7. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Doku Annexin A2 Düzeyi ile Karşılaştırılması

	Piyes Patolojisi										t,Z	p
	Benign Hasta Grubu					Malign Hasta Grubu						
	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max		
Doku Annexin A2 Düzeyi (pg/ml)	184	68	166	56	393	164	54	156	86	305	-1,138	,255



Grafik 6.4. Hastaların Histopatoloji Sonuçlarının Doku Annexin A2 Düzeyi ile Karşılaştırılması



7. TARTIŞMA

Tiroit karsinomu en sık görülen malign endokrin tümörlerden biri olmaya devam etmektedir ve morbidite oranı son otuz yıldır artmaktadır. 2018'de tiroit karsinomu, kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla meydana gelmiştir ve kadınlarda görülen kanserlerin %5.1'ini temsil etmektedir. Artan morbidite oranlarına rağmen erken tanıdaki gelişmeler sayesinde mortaliteler düşmüştür(136).

Nodüler guatrli hastalarda USG ve USG eşliğinde yapılacak İİAB, nodülün malignite ihtimalini belirleyen ve tedavi protokolüne yön veren en önemli yöntemlerdir. Tiroit İİAB' sinin duyarlılığı tecrübeli merkezlerde % 95'lere varmasına rağmen FN'lerde kesin tanı konulamaması, yanlış veya nondiagnostik / yetersiz sonuçlar gibi bazı kısıtlamaları mevcuttur. Özellikle büyük çaplı nodüller ve multinodüler tiroitlerde yanlış negatif sonuçlar ile daha sık karşılaşılmaktadır. Tiroit USG'si malignite açısından şüpheli olan bulgulara göre İİAB uygulanacak olan nodüllerin belirlenmesini sağlar. Bu yöntemle İİAB duyarlılığı artar. Tiroit nodüllerinin büyük çoğunluğu iyi huyludur. İyi huylu nodüller ve kanser arasında doğru bir ayırım yapmak önemlidir, böylece kanser hastaları uygun şekilde tedavisini alırken, iyi huylu nodülü olan hastalar için tanısal cerrahi gibi gereksiz tedaviler önlenir. Şüpheli USG veya diğer klinik özelliklere sahip olan tiroit nodüllerinde, uygun tanı prosedürü İİAB ve ardından toplanan hücrelerin sitolojik muayenesidir. İİAB, çoğu hastada kanser veya iyi huylu nodül teşhisine izin verirken sitoloji örneklerinin % 20 ila % 30'u 3 tip belirsiz sitolojik tanıdan birini (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon, foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi, malignite şüphesi) vermektedir. Bethesda Tiroit Sitolojisi Raporlama Sistemi kullanılarak yapılan 8 çalışmadan rapor edilen 25.445 tiroit FNA örneğinin meta-analizinde, tüm örneklerin % 9.6'sı önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon, % 10.1'i foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi ve % 2.7'si ise malignite şüphesi gelmiş olup bunların ortalama kanser riski sırasıyla % 15.9, % 26.1 ve % 75.2'dir. Bu kanser riskleri, cerrahi tedaviyi tamamen erteleyecek kadar düşük değildir. Bununla birlikte, olası malignite şüpheli sitoloji hariç, riskler de kesin kanser cerrahisi endikasyonu gerektirecek kadar yüksek değildir. Sonuç olarak, bu hastaların çoğuna uygulanan tipik bir tanısal lobektomi eğer ameliyattan sonra

nodülün iyi huylu olduğu kanıtlanırsa gereksiz bir cerrahi, ameliyattan sonra kanserli olarak tanımlanan bazı nodüller için yetersiz bir cerrahi olacaktır(137).

20-40 yaş arası kadınlarda görülen nodüllerin malign olma olasılığı düşük iken, erkeklerde ve ileri yaşlarda görülen nodüllerde bu oran artmaktadır(138). Nodüler tiroit hastalıkları, kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha fazla görülür(139). Nitekim S. Dutta ve arkadaşlarının belirsiz sitoloji tanıli nodüllerde yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet ve nodül çapı incelenmiştir. Ocak 2003 - Temmuz 2010 yıllarındaki retrospektif çalışma döneminde toplam 1.019 hastaya İİAB uygulanmış ve bunların 69'u (% 6.8) Bethesda kategori 3 olarak sınıflandırmış. Bunların 59'una cerrahi tedavi uygulanmış ve histolojik sonuçlar benign (n = 42,% 71.2) ve malign (n = 17,% 28.8) olarak gruplandırılmıştır. Bu gruplar prediktif değişkenler açısından analiz edildiğinde yaş, cinsiyet ve sonografik karakterlerin iki grupta benzer olduğu saptanmıştır (p> 0.05) (140). Yine S. Türkyılmaz ve ark. yaptığı çalışmada opere edilen 305 tiroit nodüllü hastanın malign ve benign histopatoloji grupları karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, tiroit cerrahisi öyküsü, medyan TSH düzeyi, nodül boyutu açısından anlamlı fark bulunamamıştır(141). Bizim yaptığımız çalışmada; olguların % 75,6'sı kadın ve % 24,4'i erkek olup, histopatoloji sonucu malign gelen hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde %78,9 'unun cinsiyetinin kadın olduğu göze çarpmaktadır. Çalışmamızda benign ve malin gruptaki hastalar cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Yine çalışmamızdaki malign hasta grubundakilerin yaş ortalaması 49±12, benign hasta grubundakilerin ortalaması 44±15 olup aralarındaki farkının anlamsız olduğu görülmektedir. Çalışmamız ve literatür bilgileri ışığında yaş ve cinsiyet parametreleri ile maligniteyi arasında net bir ilişki olmadığı görülmektedir.

Tiroit hastalıkları için en çok tercih edilen tanı yöntemi olan USG, tiroit nodüllerini değerlendirmek için güvenilir ve hızlı bir yöntemdir. Tiroit bezinin görüntülenmesinde USG kullanmanın birçok avantajı vardır. Bunlar, nodülün (solid veya kistik) karakterize edilebilmesi, diğer nodüllerin varlığını ortaya çıkarabilme yeteneği, tespit edilen nodüllerin izlenmesinde kullanılabilirlik, tiroiditin varlığı

hakkında bir fikir verebilme, eşlik eden patolojik servikal lenf düğümlerini tanıyabilme yeteneği ve biyopsiyi yönlendirebilme yeteneği olarak gösterilebilir. Bununla birlikte, hiçbir USG taraması tek başına yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip değildir(142).

Tiroit nodüllerinde ekojenitede azalma malignite riskini artırır. Hiperekoik ve izoekoik nodüllerin çoğu iyi huyludur. Solid hiperekoik lezyonlarda malignite insidansı sadece % 4'tür; izoekoik lezyonlar için bu oran % 26'ya yükselir. Bir nodülün solid bileşenleri strep kaslarına göre hipoekoik ise, belirgin hipoekoik olarak adlandırılır ve ekojenite, çevre parankime göre hafifçe az ise hipoekoik kabul edilir. Karsinom ve lenfoma dahil malign nodüller, normal tiroit parankimine kıyasla tipik olarak solid ve hipoekoik görünür. Malignite için belirgin hipoekoik bir nodülün spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve tanısal doğruluğu sırasıyla % 92, % 68 ve % 71'dir ve saptanan hassasiyet oranı % 26-41 ile düşük olduğu gözlenmiştir. İyi huylu nodüllerin yaklaşık % 30-55'i de hipoekoiktir, böylece bu USG tanı aracının yararlılığını azaltır(143). Moon ve arkadaşlarının tiroit nodülü olan 831 hastayı değerlendirdiği bir çalışmada, USG özelliklerinin çoğu için düşük hassasiyet değerleri bulunmuştur. % 87.2'lik gibi yüksek bir oranda hassasiyete sahip tek bulgu hipoekojenite olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada, uzunluğun genişlikten fazla olduğu, kenar düzensizliği, belirgin hipoekojenite, mikro ve makrokalsifikasyonlar içeren nodül özellikleri, malignite için % 90.8 ila % 96.1 arasında yüksek bir özgüllük göstermiştir(144). Çalışmamızda malign gruptaki hastaların Usg' ye göre ekojenite durumları incelendiğinde %47,4'ünün hipoekojen %47,4'ünün izoekojen ve % 5,3'ünün hiperekojen olduğu saptanmıştır. Hipoekojenite ve malignite arasında az sayıda hastaya bağlı olabilecek istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Nodül çapı malignite ilişkisi incelendiğinde, literatürde birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bildik ve ark, malignite oranlarını çapı ≥ 3 cm tiroit nodüllerinde %14,9; çapı < 3 cm nodüllerde %3,2 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir(145). Ancak Ahn ve ark. 1398 tiroit nodülü içeren çalışmalarında, < 1 cm 402 nodülün %42'si malign özellik taşıırken, > 1 cm 996 nodülün ise %15,9'unun malign özellikte olduğu saptanmıştır(146). Buna benzer olarak Zafon ve ark. da

yapmış olduğu çalışmada da <1 cm olan tiroit nodüllerinin daha malign karakterde olduğunu bildirmişlerdir(147). Bizim çalışmamızda Usg eşliğinde İİAB yapılmış olan benign gruptaki hastalarda ortalama nodül çapı 24 mm (10-51) iken malign gruptaki hastalarda nodül çapı 33 mm (11-73 mm) idi. USG 'deki nodül çapı ile patoloji sonuçları karşılaştırıldığında benign ve malign grup arasında nodül çapı bakımından fark bulunamadı. Tek başına nodül çapından ziyade özellikle nodülün USG' deki özellikleri ile birlikte değerlendirmek malignite açısından daha değerli olabilir.

Son 30 yıl içinde, kansere özgü çeşitli biyomarkerların kanserin tespiti, tahmini ve yönetiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Klinik uygulamaya ve hastalığın lokasyonuna bağlı olarak kan, dışkı veya doku örneklerinde biyomarkerlar aranmış ve bir takım adaylar belirlenmiştir. Karaciğer kanseri için alfafetoprotein (AFP), kronik miyeloid lösemi için BCR-ABL, over kanseri için CA-125, meme kanseri için östrojen reseptörü (ER) / progesteron reseptörü (PR), prostat kanseri tespiti için prostat spesifik antijen (PSA) dahil olmak üzere 20'den fazla farklı tümör biyomarkeri klinik olarak araştırılmıştır(148).

PTK ve FTK' de agresiviteye işaret edebilecek çeşitli somatik mutasyonlardan söz edilmiştir. Bu somatik mutasyonlar içerisinde en çok çalışılan RET/PTK gen mutasyonudur. PTK'de BRAF mutasyonu taşıyan kişilerde kanserin daha agresif seyirli olduğu, invazyona daha eğilimli olduğu söylenilmektedir. BRAF mutasyonları malign melanomların 2/3'sinde, kolorektal ve overyan karsinomun daha az bir kısmında da gözlenmektedir. Son çalışmalar PTK'nin % 29- 83'ünde BRAF mutasyonlarının varlığını göstermiştir, bu da PTK'nin sporadik formlarında bile en yaygın onkogen olduğunu göstermektedir. RAS mutasyonları transforme olmuş hücrelerde en yaygın bilinen mutasyonlar arasındadır. Üç RAS geninde(H-RAS, K-RAS ve N-RAS) saptanan mutasyonlar benign ve malign tiroid tümörlerinde tespit edilmiştir. Foliküler (%50), kötü diferansiye, anaplastik ve daha az sıklıkla PTK 'de yaygın olarak bulunabileceği bildirilmiştir. Yeni moleküler faktörlerin bulunması büyük ihtimalle tiroid kanser progresyonunda prognostik belirteç olarak veya tedavi edici olarak kullanılabilir. Bu sayede tiroid karsinom patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek genetik tarama için geniş bir veri elde edilebilecektir (149).

En düşük kanser riskine sahip olan AUS / FLUS sitolojisi olan nodüller için, yakın zamanda piyasaya sürülen birkaç moleküler test, önemli oranda bir kanser riskinin ekartasyonunda yardımcı olmuştur. Bununla birlikte, FN / SFN olarak teşhis edilen nodüller için, şu anda mevcut olan moleküler testlerin hiçbiri kanser tespiti için hem yüksek hassasiyet hem de yüksek özgüllük sağlamamaktadır(137).

Annexinler, bir grup kalsiyum ve fosfolipide bağımlı proteinlerdir. Annexinin bir üyesi olarak, ANXA2 çekirdek, sitoplazma ve hücre dışı yüzeyde yaygın olarak dağılmıştır ve esas olarak insan endotel hücreleri, mononükleer hücreler, makrofajlar, kemik iliği hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde ekspres edilir. Toplanan kanıtlar ANXA2'nin regülasyonunda bozulmanın kanserlerin oluşumu, invazyonu ve metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Anxa2'nin yukarı yönlü regülasyonu, hepatosellüler karsinom, kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanseri, akut promiyelositik lösemi ve ranal hücreli karsinomun gelişimi, invazyonu, metastazı ve ilaç direnci ile ilgili bulunmuştur; Anxa2'nin aşağı yönlü regülasyonu prostat kanseri, özofagus skuamöz karsinom ve nazofaringeal karsinom ve sinonazal adenokarsinom ile ilişkili bulunmuştur(137).

Xinyu Liu ve Ding Ma'nın derlemiş olduğu 2.321 malign tümörlü hastayı içeren 15 çalışmanın metaanalizinde ANXA2 yüksek ekspresyonu genel sağkalım açısından kötü prognozla korele bulundu ($p<0.001$). Ayrıca, tümör invazyonu ($p<0.001$) ve lenf nodu metastazı ($p=0.01$) ile de ilişkili bulundu. Metaanaliz sonucunda ANXA2 yüksek ekspresyonu malign tümörlü hastalarda kötü prognozla ilişkilendirildi. Ancak yaş, tümör evresi, histolojik derece ve uzak metastaz düşünüldüğünde belirgin bir ilişki gözlenmedi(150).

Qin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada ANXA2'nin klinik önemi olan moleküler mekanizmasının tiroit karsinomu gelişiminde hayati bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu araştırmada, 992 Tiroit karsinomu dokusu ve 589 tümör komşu tiroit dokusu toplanmış ve daha sonra RNA sekanslama ve mikrodizelerde ekspresyonları araştırılmış. ANXA2'nin, tiroit kanser dokularında, kanserli olmayan tiroit dokularından, özellikle ATK'de çok daha yüksek ekspresyon gösterdiği keşfedilmiş. Artmış ANXA2 ekspresyonunun açıkça tümör gelişimi ile bağlantılı olduğu görülmüştür(136). Çalışmamızda doku örneklerinden çalışılan ANXA2

düzeylei bakımından benign ve malign grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayımızın düşük olmasına bağlı iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmaması ile açıklanabilir.

Tiroid malignitelerinden, özellikle PTK ve ATK'de S100A10- ANXA2 heterotetramerinin ekspresyonunun fazla olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiş ve benign tiroit hastalıkları ile ayırıcı tanıda kullanılacağı belirtilmiştir. Ayrıca S100A10 ve ANXA2'nin ATK'nin agresif özelliklerine katkıda bulunabileceğini gösterilmiştir. Yine PTK'de temel rol oynayabileceği, ancak FTK ve foliküler adenomda rol oynamadığı görülmüştür(136).

Çeşitli insan malignitelerinde ANXA2 geninin aşırı ekspresyonuna ek olarak, serum ANXA2 konsantrasyonları neoplastik ve neoplastik olmayan bozukluklar gibi farklı hastalık gruplarında araştırılmıştır. Bununla birlikte, tiroit kanseri olan hastalarda serum veya plazmada ANXA2 izoformunun klinik öneminin araştırıldığı herhangi bir klinik çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda doku örneklerinden çalışılan ANXA2 düzeyleri benign ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken kan örneklerinde malign grup serum ANXA2 düzeyi ortalaması benign gruptan daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Serum ANXA2 ve tiroit maligniteleri ile ilgili literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte bu alanda yapılacak yeni kapsamlı çalışmalarla birlikte tiroit nodüllerine yönelik operasyon planlama aşamasında, ANXA2 proteininin malignite prediksyonnda yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Limitasyon: Hasta sayımızın az olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda benign ve malign grup cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı görüldü ($P > 0,005$).

2. Benign grupta yer alan hastalar ile malign gruptaki hastaların yaş bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığını görüldü ($p > 0,05$).

3. Benign hasta grubunun USG' deki nodül çap ortalaması 26,27 mm iken malign hasta grubunun USG'deki çap ortalaması 31,7 mm olup aralarındaki farklılıklara ilişkin test değerleri $p > 0,05$ istatistik hata düzeyinde anlamsız bulunmuştur.

4. USG'de İİAB yapılan nodülün ekojenitesi değerlendirildiğinde, benign grupta 19 hastada nodül hipoekojen, 4 hastada izoekojen, 3 hastada hiperekojen iken malign grupta 9 hastada hipoekojen, 9 hastada izoekojen, 1 hastada hiperekojen olarak değerlendirildi. Nodül ekojenitesi bakımından benign ve malign grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

5. Malign hasta grubunda yer alanların doku ANXA2 düzeyi, benign hasta grubunda yer alanlarla karşılaştırıldığında aralarındaki farkın $p > 0,05$ önem düzeyinde anlamsız olduğu görülmektedir. Bu bulgu malign ve benign grupta yer alan hastaların doku ANXA2 düzeyi açısından aralarında anlamlı fark olmadığını; ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. Malign grupta yer alan hastaların ortalama serum ANXA2 düzeyi, benign grupta yer alan hastaların ortalama serum ANXA2 düzeyi ile karşılaştırıldığında aralarındaki farkın $p < 0,05$ önem düzeyinde anlamlı olduğu görülmektedir. Bu bulgu malign ve benign grupta yer alan hastaların ortalama serum ANXA2 düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak malign grupta yer alan hastaların ortalama serum ANXA2 düzeyinin benign grupta yer alan hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalarla serum ANXA2 düzeyinin klinik kullanımda daha etkin olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Tunbridge WMG, 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 (Oxf) 1997;7:481-493. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x> PMID:598014.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Ann Intern Med 1968;69:537-540. PMID:5673172 and cost of care. Am J Med 1982; 73: 381-4.
3. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004;351:1764-1771. PMID:15496625.
4. Mandel SJ. A 64-year-old woman with thyroid nodule. JAMA 2004;292:2632-2642. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.21.2632> PMID:15572721.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee LS, Mandel SJ, Mazzaferri EL, Melver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19(11):1167-1214. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0110> PMID:19860577.
6. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice.
7. ATA (American Thyroid Association) Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer” Kılavuzu
8. V, Moss SE. Annexins: from structure to function. Physiol Rev. 2002;82:331–371.
9. Bao H, Jiang M, Zhu M, Sheng F, Ruan J and Ruan C: Overexpression of Annexin II affects the proliferation, apoptosis, invasion and production of proangiogenic factors in multiple myeloma. Int J Hematol. 90:177–185. 2009. View Article Google Scholar : PubMed/NCBI.

10. Sharma MC and Sharma M: The role of annexin II in angiogenesis and tumor progression: A potential therapeutic target. *Curr Pharm Des.* 13:3568–3575. 2007. View Article : Google Scholar.
11. NA, Ween MP, Oehler MK and Ricciardelli C: The role of annexin A2 in tumorigenesis and cancer progression. *Cancer Microenviron.* 4:199–208. 2011. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
12. Christensen, M.V., Høgdall, C.K., Jochumsen, K.M., & Høgdall, E.V. (2017). Annexin A2 and cancer: A systematic review. *International Journal of Oncology*, 52, 5-18. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4197>.
13. Steuane J, Kauffmann G, A Historical Perspective On Surgery Of The Thyroid AndParathyroid Glands. *Otolaryngol. Clin. Am.* 2008; 41:1059-1067.
14. Shuja A. History Of The Thyroid Surgery. *Professional Med. J.* 2008 , 15: 295-297.
15. 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.*
16. İşgör A. Anatomi. In: *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 1st Ed: İşgör A, İstanbul, AvrupaTıp. 2000: 515-540.
17. Moore KL. The Neck. In: *Clinically Oriented Anatomy.* 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins. 1992: 783-852.
18. Moore KL. *Clinically oriented anatomy.* 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, p:806,fig8-25.1992.
19. Gluckman JL, Gleich LL. Anatomy of the neck. In: Baker JB, Fisher JE (Eds.). *Mastery of surgery nyhus LM.* 3rd ed. Boston: Little Brown and Comp; 1997.p.349-58.
20. *Netter Atlas of Human Anatomy International Edition, 7th Edition.*
21. John B. H., Leslie J.S. Thyroid in *Sabiston Text-Book of Surgery 18th Edition.* Sectin 8, Chapter 36, page 917-955.

22. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Temel Cerrahi, 2. baskı.: Ed: Sayek İ, Ankara: Güneş Kitabevi 1996: 1523-1530.
23. Brunicardi 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.
24. C. W. Cummings, J. M. Frederickson, L. A. Harker, C. J. Krause, and D. E. Schuller, "Thyroid anatomy," Otolaryngol. Neck Surg. Mosby St Louis, pp. 2445–2449, 1998.
25. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Surgical Anatomy Theembryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Int Ed: Skandalakis JE, Greece, Paschalidis Medical Publications. 2004: 1-116.
26. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin N Am 2004; 84: 849-874.
27. Arrangoiz, R. , Cordera, F. , Caba, D. , Muñoz, M. , Moreno, E. and de León, E. (2018) Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 7, 160-188. doi: 10.4236/ijohns.2018.74019.
28. M. Courtney, J. Townsend, and M. Evers, "Sabiston textbook of surgery," Elsevier Phila., pp. 737–800, 2008.
29. J. Hubbard, W. B. Inabnet, and C.-Y. Lo, Endocrine surgery: principles and practice. Springer Science & Business Media, 2009.
30. Reed AF. The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid artery. Anat Rec 1943; 85: 17.
31. Avisse C, Marcus C, Delattre JF, Cailliez- Tomasi JP, Palot JP, Landam Marcus V, Menanteau B, Flament JB. Right nonrecurrent inferior laryngeal nerve and arteria lusoria: the diagnostic and therapeutic implications of an anatomic anomaly: Review of 17 cases. Surg Radiol Anat 1998; 20: 227-232.

32. Attie JN, Khafif RA. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy: improved technique utilizing microsurgery. *Am J Surg* 1975; 130: 399-404.
33. Hershan JH, Pittman JA. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol* 1970;31: 457.
34. DeLellis R. A., Llyod R. V., Heitz P. U., Eng C. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. 2004. (p 50-134). IARC Press, Lyon.
35. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY . *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Philadelphia, 1997: 778-94.
36. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY . *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Philadelphia, 1997: 778-94.
37. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, 4th Edition.
38. Bouknight AL. Thyroid physiology and function testing. *Otolaryng. Clin N Am* 2003;36:9-15.
39. Stephen JM, Douglas CB. Thyroid disease. In: Stephen JM, Gary DH (eds), *Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine* (6th ed) McGraw-Hill Press, United States 2010, pp: 556-78.
40. T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi: 7 Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi.
41. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid Neoplasia. In: DeGroot LJ, Jameson JL, Burger HG, et al, (eds). *Endocrinology*. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001; 1541-66.
42. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:707-35.

43. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* 2005;26:504-24.
44. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crinò A, Andreo M, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: Comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4644-8.
45. Pinales MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid.* 2008;18:1261-8.
46. Rosenbaum MA, McHenry CR. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:317-29.
47. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102. Erratum in: *Endocr Pract.* 2008;14(6):802-3.
48. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1995;155:2418-23. .
49. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
50. Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Thyroid* 1995;5:141-5. .
51. Christopher DL, Theodoros NT. Evaluation of the Thyroid Nodule. *CancerControl* 2006; 13(2): 89-98. .
52. Eng, C.Y., Quraishi, M.S. & Bradley, P.J. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol* 2, 11 (2010). <https://doi.org/10.1186/1758-3284-2-11>.

53. Kolođlu S. Endokrinoloji temel ve klinik. 2.baskı. Ankara:Medical Network&Nobel 2005;155-283.).
54. Tunçbilek, A. (2000): Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör, A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul. 3: 169-175.
55. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract. 2006;12:63–102.
56. Salmashlođlu A, Bulakçı M. Tiroid Kanserlerinde Tarama, Tanı, İzlem. Trd Sem 2018; 6: 483-495.
57. Luo S, Kim EH, Dighe M, Kim Y. Thyroid nodule classification using ultrasound elastography via linear discriminant analysis. Ultrasonics 2011; 51: 425-431.
58. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: Correlation among CT, sonography, and pathology. AJR Am J Roentgenol. 2006 ;187:1349-56.
59. Düren M: Tiroid Kanseri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp kitabevi; 2005.
60. Tollin SR, Fallon EF, Mikhail M, Goldstein H, Yung E. The utility of thyroid nuclear imaging and other studies in the detection and treatment of underlying thyroid abnormalities in patients with endogenous subclinical thyrotoxicosis. Clin Nucl Med. 2000;25:341-7.
61. Hsu CH, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I131 whole body scan. Endocr Res 2003; 29:9-15.
62. Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, et al. Differentiation of thyroid nodules using Tl-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. Acta Med Okayama 2004;58:75-.

63. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, et al. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med* 2004;29:534-7.
64. Quon A, Fischbein NJ, McDougall IR, et al. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:58-67.
65. Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle and needle biopsy. *JAMA*.1979; 241: 481.
66. Leenhardt L, Hejblum G, Farnic B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*1999; 84: 24-8.
67. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei Med J* 2003; 44: 635-40.
68. Cibas, E.S. and Ali, S.Z. (2017) The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* , 27, 1341-1346.
<https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
69. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10, (Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J), 2017
70. Spencer A. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96: 3615–27.
71. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. *Clin Lab Med*.1993; 13:699.
72. Erdoğan N. Tiroid Bez Malign Neoplazilerinde Radyolojik Yaklaşım. *Klinik Gelişim*52.
73. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi, 2000: 161-168.

74. Robbins Basic Pathology 7. edition, eylül 2003;730-740.
75. Biersack HJ, Grünwald F(ed). Thyroid Cancer. Second edition, Springer Verlag BerlinHeidelberg New York 2005:1-21.
76. Skandalakis JE et all. Skandalakis Cerrahi Anatomi: modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. Ed: Başaklar AC. (Skandalakis surgical anatomy). Palme yayıncılık İstanbul: 2008.
77. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): Prognostic factors, management and outcome in 403 patients. EJSO 2006,32;1144-1148.
78. M. Colonna, E. Grande, J.G. Jonasson, Eurocare Working Group, Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983–1994 (EUROCARE-3 study), Eur J Cancer, 2006; 42:2598–2608.
79. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
80. J.-B. Veyrieres, F. Albarel, J. Vaillant Lombard, J. Berbise, F. Sebag, C. Oliver, P. Petit, A threshold value in Shear Wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: A reality? European Journal of Radiology 81 (2012) 3965– 3972.
81. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbise J, et al. Shear wave élastographie: a new ultrasound imaging mode for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010;95:5281–8.
82. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
83. LimH, DevesaSS, SosaJA, CheckD, KitaharaCM. (2017).Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA.2017 Apr 4;317(13):1338-48.

84. Sayki Arslan M, Delibaşı T, Şahin M. Tiroid kanserleri. İç Hastalıkları Dergisi 2011;18:41-48.
85. Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.
86. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, Bence I. Ultrasonographic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. J Clin. Ultrasound 1994;22:71-76.
87. Solbiati L, Ballarati E, Cioffi V. Contribution of color flow mapping to the differential diagnosis of the thyroid nodules (abstract). Presented at radiology society of North America Meeting 1990.
88. 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, pp 1540-1544.
89. Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. Am J Pathol 1999;154:127-135.
90. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361:501-511.
91. Dizbay S. Sak Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor Turk Patoloji Derg 2015; 31(Suppl):34-47.
92. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-28.
93. 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.
94. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008;19 (Supp 2) ii99-ii101.

95. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:753-78.
96. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
97. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları güneş tıp kitabevleri 2012;2:1967-2027.
98. Hay ID. Thyroid cancer. *Curr Ther MT med* 1991;3:931-935.
99. Eilers SG, LaPolice P, Mukunyadzi P, et al. Thyroid fine-needle aspiration cytology: performance data of neoplastic and malignant cases as identified from 1558 responses in the ASCP Non-GYN Assessment program thyroid fine-needle performance data. *Cancer Cytopathol* 2014;122:745-50.
100. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Elsevier Saunders, fifth edition, 2006: 2147-80.
101. Feldman PS, Horvath E, Kovacs K. Ultrastructure of three Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer*. 1972; 30(5): 1279-1285.
102. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc*. 1984; 59: 851-855.
103. Başkan S, Koçak S. Papiller Tiroid Karsinomu, İn.: İşgör A. Tiroid Hastalıkları.
104. McDougall IR. Thyroid Nodules, in *Thyroid Disease In Clinical Practice*. Oxford Press; 1992.
105. Rosai J, Caracangui M, DeLellis R. Tumors of the thyroid gland. In *Atlas of Tumor Pathology (series 3) Fascicle*. Rosai J, Sobin L, eds. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
106. Altun, H.; Hamaloğlu, E. (2013): Diferansiye Tiroid Kanseri. Sayek, İ. Temel Cerrahi 4. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 171:1897-1909.

107. Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
108. Moley JF. Evidence-based Approach to the Management of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg*, 2007.
109. Kloos RT. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. *Thyroid*, 2009.
110. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, et al. Relevance of RET proto- oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3740-3745.
111. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, ve ark. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73.
112. Gökhan Adas, Mine Adas, Filiz Özüiker, Adem Akçakaya S.B. Okmeydanı Eğitim ve Arastırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Arastırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Arastırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü Okmeydanı Tıp Dergisi 28(Ek sayı 1):26-34, 2012 doi:10.5222/otd.suppl.2012.026.
113. Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am*2007; 36: 823-837. <http://dx.doi.org/10.016/j.ecl.2007.04.001>.
114. Barbet J, Champion L, Kraeber BF, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6077-6084. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0044>.
115. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0403> PMID: 19469690.

116. Melmed S et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011: 440-475.
117. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. Arch Surg 2007;142:289-293. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.142.3.289-293>. PMID:17372055.
118. Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. Clin Cancer Res 2012;18:3722-3730.
119. Are, C. ve Shaha A.R., (2006). "Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches", Annals of surgical oncology,13(4):453-464.96. Thyroid Cancer Center, Anaplastic Thyroid Cancer Overview, <https://www.thyroidcancer.com/thyroid-cancer/anaplastic,10Mart2019>.
120. Yau, T., Lo, C.Y., Epstein, R.J., Lam, A.K., Wan, KY. ve Lang, B.H., (2008). "Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy", Annals of surgical oncology,15(9):2500-2505.
121. Green, L.D., Mack, L. ve Pasiaka, J.L., (2006). "Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies", Journal of Surgical Oncology,94:725-36.
122. Thyroid Cancer Center, Anaplastic Thyroid Cancer Overview, <https://www.thyroidcancer.com/thyroid-cancer/anaplastic,10Mart2019>.
123. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010. 1-646.
124. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.

125. Qin Y-y, Huang S-n, Chen G, Pang Y-y, Li X-j, Xing W-w, et al. Clinicopathological value and underlying molecular mechanism of annexin A2 in 992 cases of thyroid carcinoma. *Computational Biology and Chemistry*. 2020;86:107258.
126. Wang, C. Y., & Lin, C. F. (2014). Annexin A2: its molecular regulation and cellular expression in cancer development. *Disease markers*, 2014, 308976. <https://doi.org/10.1155/2014/308976>.
127. Deng, Y., Chen, C., Hua, M. et al. Annexin A2 plays a critical role in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 292, 175–182 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3598-5>.
128. Zhuang, H., Tan, M., Liu, J. et al. Human epididymis protein 4 in association with Annexin II promotes invasion and metastasis of ovarian cancer cells. *Mol Cancer* 13, 243 (2014). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-243>.
129. Christensen, M.V., Høgdall, C.K., Jochumsen, K.M., & Høgdall, E.V. (2018). Annexin A2 and cancer: A systematic review. *International Journal of Oncology*, 52, 5-18. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4197>.
130. Chen, H., Xu, C., Jin, Q., & Liu, Z. (2014). S100 protein family in human cancer. *American journal of cancer research*, 4(2), 89–115.
131. Liu Y, Myrvang HK and Dekker IV: Annexin A2 complexes with S100 proteins: Structure, function and pharmacological manipulation. *Br J Pharmacol*. 172:1664–1676. 2015.
132. Monastyrskaya K, Babiychuk EB, Hostettler A, Rescher U and Draeger A: Annexins as intracellular calcium sensors. *Cell Calcium*. 41:207–219. 2007.
133. Myrvang HK, Guo X, Li C and Dekker LV: Protein interactions between surface annexin A2 and S100A10 mediate adhesion of breast cancer cells to microvascular endothelial cells. *FEBS Lett*. 587:3210–3215. 2013.
134. Deora AB, Kreitzer G, Jacovina AT and Hajjar KA: An annexin 2 phosphorylation switch mediates 11-dependent translocation of annexin 2 to the cell surface. *J Biol Chem*. 279:43411–43418. 2004.

135. Madureira PA, Bharadwaj AG, Bydoun M, Garant K, O'Connell P, Lee P and Waisman DM: Cell surface protease activation during RAS transformation: Critical role of the plasminogen receptor, S100A10. *Oncotarget*. 7:47720–47737. 2016.
136. Yong-ying Qin, Su-ning Huang, Gang Chen, Yu-yan Pang, Xiao-jiao Li, Wen-wen Xing, Dan-ming Wei, Yun He, Min-hua Rong, Xiao-zhun Tang, Clinicopathological value and underlying molecular mechanism of annexin A2 in 992 cases of thyroid carcinoma, *Computational Biology and Chemistry* Volume 86, 2020, 107258, ISSN 1476-9271
137. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120(23):3627-3634. doi:10.1002/cncr.29038.
138. Kaynaroğlu ZV. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım, Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi*, Ankara Güneş Kitapevi, 2004;3:165; 1571-81.
139. Mazaffer E. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:553-6.
140. Do sonographic and cytological features predict malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules? S Dutta, MA Thaha, and DM Smith *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2011 93:5, 361-364.
141. Turkyilmaz S, Ulusahin M, Celebi B, et al. Thyroid nodules classified as atypia or follicular lesions of undetermined significance deserve further research: Analysis of 305 surgically confirmed nodules. *Cytopathology*. 2017;28(5):391-399. doi:10.1111/cyt.12438.
142. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging* (2016) 7:77–86.
143. Anil G, Hegde A, Vincent H. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy *Cancer Imaging* (2011) 11, 209—223 DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0030.

144. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH 2008 Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation— multicenter retrospective study. *Radiology* 247:762–770.
145. Bildik N, Altıntaş MM, Aslan E, Çevik A, Ekinci H, Dalkılıç G, Altıntaş B. Tiroid hastalıklarında postoperatif histopatolojik inceleme ile preoperatif testler arasındaki ilişki. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2009; 1: 29-36.
146. Ahn SS, Kim EK, Kang DR, Lim SK, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):31-7.
147. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res* 2012;2012:530721.
148. Yang T, Peng H, Wang J, et al. Prognostic and diagnostic significance of annexin A2 in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):e373-e381. doi:10.1111/codi.12207.
149. Tiroid Karsinomlarının Genetik Temeli: Bir Derleme Okmeydanı Tıp Dergisi 29(1):1-7, 2013 Turgay Şimşek , Nuh Zafer Cantürk doi:10.5222/otd.2013.001.
150. Liu X, Ma D, Jing X, Wang B, Yang W, Qiu W. Overexpression of ANXA2 predicts adverse outcomes of patients with malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol.* 2015;32(1):392. doi:10.1007/s12032-014-0392-y.

EKLER

EK-1: Çalışma Formu

Hasta sıra no :

Hasta dosya no :

Hastanın adı soyadı :

Ameliyat tarihi :

Yaş :

Cinsiyet :

Erkek

Kadın

1-Tiroidden operasyon öyküsü mevcut mu ?

Evet

Hayır

2-Biyokimyasal anormal değerler

3-TSH

Normal

Düşük

Yüksek

T4

Normal

Düşük

Yüksek

4- Yapılan usg de nodül yerleşimi

Tek taraflı nodül

Çift taraflı nodül

5- Yapılan usg de dominant nodül çapı (mm)

6- Yapılan usg de dominant nodül ekojenitesi Hipoekojen

İzoekojen

Hiperekojen

7- Yandaş hastalık mevcut mu ?

Evet

Hayır

8- Mevcut ise yandaş hastalık türü

Akciğer

Kardiyovasküler

Serebrovasküler

Diabet

9- Kemoterapi ya da radyoterapi öyküsü var mı ?

Evet

Hayır

10- Yapılan operasyon

Lobektomi

Total tiroidektomi

11- Postop hipokalsemi gelişimi ?

Evet

Hayır

12-Postop ses kısıklığı ya da başka bir komplikasyon gelişimi ? Evet ()

Hayır

13- Pastop patoloji sonucu ?

Benign

Malign

14- Tamamlayıcı operasyon

Var

Yok

BARKOD

EK-2: Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurul Onayı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurul Kararı

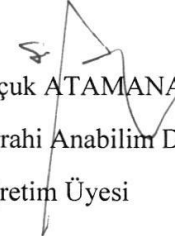
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurulu 01.03.2019 tarihinde saat 09:00'da toplanmıştır.

Tez yöneticiliği Dr.Öğretim Üyesi Erdem KARADENİZ tarafından yürütülen, Arş.Görevlisi Dr. Ramazan YAVUZ'un ihtisas tezi olarak projesi ekte sunulan " İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Folliküler Neoplazm veya Folliküler Neoplazm Şüphesi Veren Yayma Gelen Tiroid Nodüllerinde Annexin 2 Proteinin Maligniteyi Öngörmedeki Tanısal Rolü "konulu çalışmanın verilmesine mevcudun oy birliği ile karar verildi.

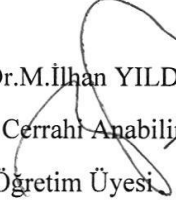
Prof.Dr.M. Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Başkanı



Prof.Dr.S.Selçuk ATAMANALP
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



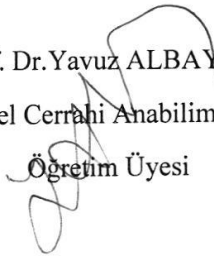
Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



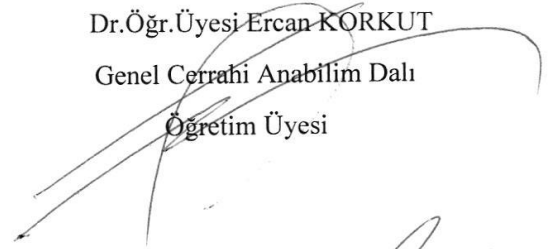
Prof. Dr.Gürkan ÖZTÜRK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Resmi iznli
Katılmadı.

Prof. Dr.Yavuz ALBAYRAK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



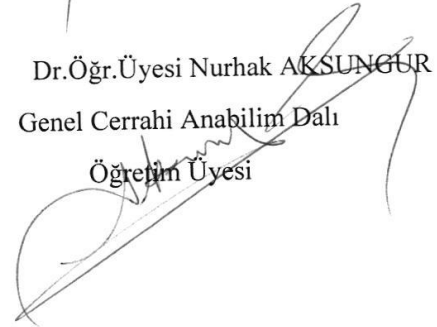
Dr.Öğr.Üyesi Ercan KORKUT
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



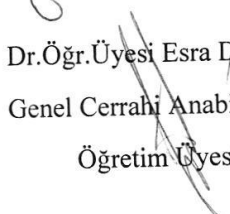
Dr.Öğr.Üyesi Erdem KARADENİZ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Dr.Öğr.Üyesi Nurhak AKSUNGUR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Dr.Öğr.Üyesi Esra DIŞÇI
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



EK-3: Cerrahi Bilimler Kurul Onay

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞI**

Oturum Tarihi : 02.05.2019

Oturum Sayısı : 05

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulumuz **02.05.2019 tarihi Perşembe** günü Saat 13.30'de Başhekimlik Salonunda bulunan Kurul Odasında Prof. Dr. Orhan KARSAN'ın başkanlığında toplandı ve aşağıdaki kararlar alınmıştır.

Önce gündem maddeleri okundu, bunların haricinde tartışılmak ve görüşülmek istenen konuların olup olmadığı soruldu, Gündem Maddelerinden başka tartışılacak ve görüşülecek konu maddesi olmadığından görüşülmek ve tartışılmak üzere gündem maddelerine geçildi.

KARAR NO : 17 – Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 18.04.2019 tarih ve 1900124341 sayılı yazısına ile 2547 Sayılı Kanunun ve Üniversitemiz “Doktor Öğretim Üyesi Kadro talepleri” ile ilgili Anabilim Dalı Başkanlığının Kürsü Kurul Kararı Görüşüldü;

Bölümümüz Genel Cerrahi Anabilim Dalının talebi üzerine; 1 adet Doktor Öğretim Üyesi Kadrosuna ihtiyaç olduğuna ve Dekanlık Makamının sunulmasına,

Mevcudun oy birliğiyle karar verildi.

...../.....

....2....

KARAR NO : 18 – Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 25.04.2019 tarih ve 1900129971 sayılı “**İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Folliküler Neoplazm Ya Da Folliküler Neoplazm Şüphesi Veren Yayma Olarak Gelen Tiroid Nodüllerinde Annexin 2 Proteinin Maligniteyi Öngörmedeki Tanısal Rolü**” konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,
Dr. Ramazan YAVUZ’un; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,
Dr. Öğretim Üyesi Erdem KARADENİZ’in; yapmasına,

KARAR NO :19 - Gündemin son maddesi olan dilek ve temennilerde görüşülecek ve tartışılacak her hangi bir konu olmadığından alınan kararlalrın kabulüne;

Mevcudun oy birliğiyle karar verildi.

...../.....

....3...

Prof. Dr. Orhan
KARSAN
Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölüm Başkanı
Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr. Azam
DEMİREL
Üroloji Anabilim Dalı
Başkanı
İmza

Prof. Dr.Yavuz
ALBAYRAK
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı.V.
İmza

Prof.Dr. Ahmet Bedii
SALMAN
Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr. Orhan BAYKAL
Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr.Yahya ÜNLÜ
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Canan
ATALAY
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı.V.
İmza

Prof. Dr. Bülent AKTAN
Kulak, Burun, Boğaz
Hast. Anabilim Dalı
Başkanı
İmza

Prof.Dr. Hakan Hadi
KADIOĞLU
Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Muzaffer
KELEŞ
Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Katılmadı

Prof. Dr. Atilla EROĞLU
Göğüs Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
Katılmadı

Dr.Öğr.Üyesi Ensar Zafer
BARIN
Plastik, Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Ragıp Atakan
AL
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
Başkanı.V.
İmza

Prof. Dr. Orhan KARSAN
Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölüm Başkanı
İmza

Raportör
İsa YALÇIN
Cerrahi Tıp Bilimleri

EK-4: Etik Kurul Onayı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Ramazan YAVUZ	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Folliküler Neoplazm Ya Da Folliküler Neoplazm Şüphesi Veren Yayma Olarak Gelen Tiroid Nodüllerinde Annexin 2 Proteinin Maligniteyi Öngörmedeki Tanısal Rolü	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 04 Karar No: 35	Tarih: 30.05.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Yaşemin ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.Binali FIRINCI
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Dr.Öğr.Üy.Sinir YILMAZ
Üye

Dr.Öğr.Üy.Murat KAYABEKİR
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye