



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN

SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

TİROİDEKTOMİLİ HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK  
SONUÇLARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE ABO/RH  
KAN GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
İNCELENMESİ

Dr. Merve Açık

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİROİDEKTOMİLİ HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK  
SONUÇLARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE ABO/RH  
KAN GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Merve Açık**

**Tez Eş Danışmanı: Dr. Mustafa Can Şenoymak**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Başak Çakır Güney**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2024

## TEŞEKKÜRLER

Bilgi birikimleriyle uzmanlık eğitimimde hep yanımda olan, tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübesini aktaran, elinden gelen her türlü yardımı esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Başak ÇAKIR GÜNEY'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini, desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam; klinik şefimiz Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca hep yanımda olan, eğitimimiz üzerinde emek sahibi olan değerli hocamız Prof. Dr. Mustafa KAPLAN'a çok teşekkür ederim.

Prof. Dr. Memnune Sena ULU'ya, Doç. Dr. Elif Yıldırım AYZAZ'a ve diğer tüm yandal hocalarıma bana desteklerinden ve katkılarından ötürü teşekkürler ederim.

Tezimin yazım süreci boyunca desteğini esirgemeyen, düzeltme ve önerileriyle tezime yön veren değerli yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK'a katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca yanımda olan ve her türlü desteği sağlayan, güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan sevgili eşkıdemlerim Dr. Rabia Büşra ERKOÇ, Dr. Gizem YARDIMCI, Dr. Cem Elmas ÖZAKINSEL'e her şey için çok teşekkür ederim.

Daha önceden mezun olmuş asistanlık sürecimde bana her zaman destek olan canım kıdemli çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Ece TEKDEMİR KAYA, Uzm. Dr. Beyza YAŞAR UÇAL'a, Uzm. Dr. Gizem GÜNEY'e, Uzm. Dr. Yasemin ÖZTÜRK MUHCU'ya Uzm. Dr. Ayşegül AKBAŞ ÖZTÜRK'e her şey için çok teşekkür ederim, diğer tüm beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Destekleriyle hep yanımda olan ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama teşekkür ederim. Her koşulda yanımda olan, destek veren sevgili kardeşlerim Esra AÇIK, Mehtap AÇIK, Ayşe Deniz AÇIK'a teşekkür ederim.

Dr. Merve AÇIK  
İSTANBUL - 2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	i
KISALTMALAR .....	v
TABLolar LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT .....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. TİROİD BEZİ.....	2
2.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi.....	2
2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi.....	4
2.1.4. Tiroid Hormonu Metabolizması.....	5
2.1.5. Tiroid Bezi Fizyolojisi .....	7
2.2. TİROİD NODÜLLERİ.....	8
2.2.1. Tiroid Nodülü Labaratuvar Testleri .....	9
2.2.2. İİAB.....	9
2.2.3. Guatr.....	10
2.2.3.1. Etiyoloji: .....	11
2.2.3.2. Guatr Belirti ve Bulguları .....	11
2.2.3.3. Tedavisi:.....	12
2.2.4. Graves.....	13
2.2.4.1. Etiyoloji: .....	13
2.2.4.2. Graves Belirti ve Bulguları: .....	13
2.2.4.3. Tedavisi:.....	15
2.2.5. Plummer Hastalığı.....	16
2.2.5.1. Foliküler Tiroid Kanseri Belirti ve Bulguları:	
2.2.5.2. Etiyoloji: .....	16
2.2.5.3. Plummer Hastalığı Belirti ve Bulguları: .....	16
2.2.5.4. Tedavisi:.....	16

2.2.6. Hashimoto Tiroiditi.....	17
2.2.6.1. Etiyoloji .....	17
2.2.6.2. Hashimoto Tiroiditi Belirti ve Bulguları .....	17
2.2.6.3. Tedavisi.....	18
2.3. TİROİD KANSERİ .....	19
2.3.1. Etiyolojisi .....	20
2.3.2. Tiroid Kanseri Evrelemesi.....	21
2.3.3. Tedavisi .....	22
2.3.4. Papiller Tiroid Kanseri .....	24
2.3.4.1. Etiyolojisi .....	25
2.3.4.2. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu.....	25
2.3.4.3. Tedavisi .....	26
2.3.5. Foliküler Tiroid Kanseri.....	27
2.3.5.1. Etiyolojisi.....	28
2.3.5.2. Foliküler Tiroid Kanseri Prognozu .....	28
2.3.5.3. Tedavisi.....	29
2.3.6. Hurtle Hücreli Kanserler .....	29
2.3.6.1. Etiyolojisi.....	30
2.3.6.2. Hurtle Hücreli Kanser Prognozu.....	31
2.3.6.3. Tedavisi.....	31
2.3.7. Medüller Kanserler.....	33
2.3.7.1. Etiyolojisi.....	33
2.3.7.2. Medüller Kanser Prognozu .....	34
2.3.7.3. Tedavisi.....	34
2.3.8. Anaplastik Tiroid Kanseri .....	35
2.3.8.1. Etiyolojisi.....	35
2.3.8.2. Anaplastik Tiroid Kanser Prognozu .....	35
2.3.8.3. Tedavisi.....	36
2.4. KAN GRUBU .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
3.1. HASTA SEÇİMİ .....	39
3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39

3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	39
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ .....	53
7. KAYNAKÇA.....	54



## KISALTMALAR

AGES	: Yaş, Sınıf, Yayılım, Boyut Sınıflandırması
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AMES	: Yaş, Metastazlar, Yaygınlık, Boyut Sistemi
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği
ATC	: Diferansiye Olmayan (Anaplastik) Tiroid Karsinomu
ATG	: Anti-Tiroglobulin Antikorları
ATPO	: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikorları
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CPTC	: Konvansiyonel Papiller Tiroid Karsinomu
DIT	: Diiyodotirozin
DTC	: Diferansiye Tiroid Karsinomu
ER	: Endoplazmik Retikulum
EROTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Birliği
FA	: Foliküler Adenom
FAP	: Ailesel Adenomatöz Polipozis
FTC	: Foliküler Tiroid Karsinomu
FVPTC	: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu
Gsp	: G Protein Uyarıcı Mutasyon
GWAS	: Genom Çapında İlişki Çalışması
HBB	: Tümör Baskılayıcı Gen Hemoglobin Beta
HC	: Hurtle Hücre
HCA	: Hurtle Hücreli Adenom
HCC	: Hurtle Hücreli Karsinom
HT	: Hashimoto Tiroiditi
I-131	: Radyoaktif İyot
I-	: İyodür
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LNM	: Lenf Nodu Metastazları

L-T4	: Levotiroksin
MACIS	: Metastazlar, Yaş, Ameliyatın Tamamlanması, İnvazyon, Boyut Sistemi
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MCM	: Mikrokromozom Bakım Proteinleri
MCT8	: Monokarboksilat Taşıyıcı 8
MEN	: Çoklu Endokrin Neoplazi
MIT	: Monoiyodotirozin
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTC	: Medüller Tiroid Karsinomu
mtDNA	: Mitokondriyal Deoksiribo Nükleik Asit
NADPH-	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NCI	: Uluslararası Kanser Enstitüsü
pg/ml	: Pikogram/Desilitre
PKA	: Protein Kinaz A
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PTC	: Papiller Tiroid Karsinomu
PVN	: Periventriküler Çekirdek
RAI	: Radyoaktif İyot Ablasyonu
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
SAG	: Cinsiyet, Yaş, Sınıf Sistemi
SCANDAT	: İskandinav Bağışları ve Transfüzyonları
SNG	: Basit Nodüler Guatr
STN	: Soliter Toksik Nodül
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TCPTC	: Uzun Hücreli Papiller Tiroid Karsinomu
TG	: Tiroglobulin
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormonu



TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormonu
TSH-R	: Tiroid Salgılatıcı Hormon Reseptörü
TSI	: Tiroid Uyarıcı İmmüoglobulin
UCSF	: Kaliforniya Üniversitesi San Francisco
USC	: Ultrason Sınıflaması
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Tümör tipine göre tiroid kanserinin TNM evreleri.....	21
<b>Tablo 2:</b> Tiroid Kanseri için NCI Tedavi nerileri.....	22
<b>Tablo 3:</b> Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....	41
<b>Tablo 4:</b> Hastaların Kan TSH, T4 Düzey ve Kan Grupları Dağılımı.....	41
<b>Tablo 5:</b> Hastaların Maligniteyle İlgili zelliklerin Dağılımı .....	42
<b>Tablo 6:</b> Hastaların Malignite Durumlarına Göre Kan Gruplarının Dağılımı .....	43
<b>Tablo 7:</b> Katılımcıların A veya B Antijenine Sahip Olma Durumlarına Göre Malignite Durumlarının Dağılımı .....	44
<b>Tablo 8:</b> Katılımcıların Rh Antijeni Varlığına Göre Malignite Durumlarının Dağılımı .....	45
<b>Tablo 9:</b> Katılımcıların Kan Gruplarına Göre Bethesda Skorlarının Dağılımı .....	46

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Kan Gruplarına Göre Malignite Odds Oranı.....	43
<b>Şekil 2:</b> Kandaki Antijen Varlığına Göre Malignite Odds Oranı .....	44



## ÖZET

### TİROİDEKTOMİLİ HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE ABO/RH KAN GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

**Amaç:** Bu çalışmada tiroidektomili hastaların histopatolojik sonuçları ve klinik özellikleri ile ABO/Rh kan grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır ve bu çalışmanın bir diğer amacı tiroid kanseri hastalarında ABO/Rh kan grubu dağılımlarının tiroid kanseri ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01.01.2016- 01.01.2024 tarihleri arasında çeşitli sebeplerle tiroidektomi operasyonu geçirip tiroid hormon replasmanı açısından İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran hastaların histopatoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Benign, malign olarak sınıflandırıldı ve bu grupların kan grubuna göre dağılımı değerlendirildi. Çalışmadaki her bireyin anamnez, tümör evresi, sonografik ve laboratuvar bulguları incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 345 hasta dahil edildi. Katılımcıların %27,5'i erkek, %72,5'i kadındı. Tüm grubun operasyon yaşı ortalama  $45,4 \pm 13,3$ 'tü. Vaka-kontrol tasarımındaki bu araştırma tiroid kanseri tanılı hastalarda malign (vaka) ve benign (kontrol) arasındaki kan grubu ile ilgili özelliklerin dağılımı incelendi.

Katılımcıların %55,4'ünde benign, %44,6'sında malign tespit edildi. Kan grubu dağılımı incelendiğinde katılımcıların %40,9'u A, %37,7'si 0, %14,8'i B ve %6,7'si AB kan grubuna sahipti. Katılımcıların %79,7'si Rh antijenine sahipti.

Kan gruplarına göre malignite dağılımları incelendiğinde A kan grubuna sahip olanların %40,4'ünün; B kan grubuna sahip olanların %54,9'unun; AB kan grubuna sahip olanların %26,1'inin ve 0 kan grubuna sahip olanların %48,5'inin maligniteye sahip olduğu görüldü. Gruplar arasında malignite dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ( $p=0,067$ ). Her kan grubunda malignite riski için ayrı ayrı odds oranı (%95 Güven Aralığı) hesaplandı, A kan grubu için 0,79 (0,48-1,15); B

kan grubu için 1,62 (0,89-2,95); AB kan grubu için 0,41 (0,16-1,08) ve 0 kan grubu için 1,28 (0,82-1,95) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Katılımcıların A veya B antijenine sahip olma durumlarına göre malignite dağılımları ayrı ayrı incelendi. A antijeni için maligniteye sahip olanların %40,9'unda mevcutken sahip olmayanların %52,9'unda mevcut, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p=0,027$ ). B antijeni maligniteye sahip olanların %22,1'inde mevcutken sahip olmayanların %20,9'unda mevcuttur, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanamadı ( $p=0,798$ ). Her iki antijen varlığında malignite riski için odds oranı (%95 güven aralığı) hesaplandı, A antijeni için 0,62 (0,40-0,95) ve B antijeni için 1,07 (0,64-1,79) bulundu. Güven aralıkları incelendiğinde, hasta grubunda A antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak koruyucu olduğu görülürken B antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü.

Katılımcıların malignitesi olanlardan %43,6'sı Rh antijeni mevcutken malignitesi olmayanların %56,4'ünde mevcuttur, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanamadı ( $p=0,0458$ ). Rh antijen varlığında malignite riski için odds oranı (%95 güven aralığı) 0,82 (0,49-1,39) olarak hesaplandı, hasta grubunda Rh antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü.

**Sonuç:** Tiroid kanseri ve klinik özellikleri ile ABO/Rh kan grupları arasındaki anlamlı bir ilişki görülmedi. Bunun yanı sıra A antijenine sahip olmanın tiroid kanserine karşı koruyucu olabileceği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid kanseri, Tiroidektomi, Tiroid Histopatolojisi, ABO/Rh Kan Grubu.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HISTOPATHOLOGICAL RESULTS AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH THYROIDECTOMY AND ABO/RH BLOOD GROUPS

**Aim:** This study aims to investigate the relationship between histopathological results and clinical features of patients with thyroidectomy and ABO/Rh blood groups, and another aim of this study is to evaluate whether ABO/Rh blood group distributions in thyroid cancer patients are related to thyroid cancer.

**Materials and Methods:** In our study, the histopathological results of patients who underwent thyroidectomy for various reasons and applied to the Internal Medicine and Endocrinology Polyclinics for thyroid hormone replacement between 01.01.2016 and 01.01.2024 at the Sultan 2nd Abdulhamid Han Training and Research Hospital of Health Sciences University were retrospectively examined. They were classified as benign and malignant and the distribution of these groups according to blood group was evaluated. The anamnesis, tumor stage, sonographic and laboratory findings of each individual in the study were examined.

**Results:** 345 patients were included in the study. 27.5% of the participants were male and 72.5% were female. The mean age at operation of the entire group was  $45.4 \pm 13.3$  years. This case-control study examined the distribution of blood group characteristics between malignant (case) and benign (control) patients diagnosed with thyroid cancer.

Benign was detected in 55.4% of the participants and malignant in 44.6%. When the blood group distribution was examined, 40.9% of the participants had A, 37.7% O, 14.8% B and 6.7% AB blood groups. 79.7% of the participants had Rh antigen.

When the distribution of malignancy according to blood groups was examined, 40.4% of those with A blood group; 54.9% of those with B blood group; It was observed that 26.1% of those with AB blood group and 48.5% of those with O blood

group had malignancy. No statistically significant difference was found in the distribution of malignancy between the groups. ( $p=0.067$ ). The odds ratio (95% Confidence Interval) was calculated separately for the risk of malignancy in each blood group, 0.79 (0.48-1.15) for A blood group; 1.62 (0.89-2.95) for B blood group; 0.41 (0.16-1.08) for AB blood group and 1.28 (0.82-1.95) for O blood group and was not statistically significant. The distribution of malignancy according to the status of the participants having A or B antigen was examined separately. For A antigen, it was present in 40.9% of those with malignancy and in 52.9% of those without, the difference was statistically significant ( $p=0.027$ ). The B antigen was present in 22.1% of those with malignancy, while it was present in 20.9% of those without, the difference was not statistically significant ( $p=0.798$ ). The odds ratio (95% confidence interval) for the risk of malignancy in the presence of both antigens was calculated, it was found to be 0.62 (0.40-0.95) for the A antigen and 1.07 (0.64-1.79) for the B antigen. When the confidence intervals were examined, it was seen that having the A antigen in the patient group was statistically protective, while having the B antigen did not have a statistically significant risk. 43.6% of the participants with malignancy had the Rh antigen, while it was present in 56.4% of those without malignancy, the difference was not statistically significant ( $p=0.0458$ ). The odds ratio (95% confidence interval) for malignancy risk in the presence of Rh antigen was calculated as 0.82 (0.49-1.39), and it was seen that having Rh antigen in the patient group did not have a statistically significant risk.

**Conclusion:** No significant relationship was seen between thyroid cancer and its clinical features and ABO/Rh blood groups. In addition, it was determined that having A antigen may be protective against thyroid cancer.

**Keywords:** Thyroid cancer, Thyroidectomy, Thyroid Histopathology, ABO/Rh Blood Group.

# 1. GİRİŞ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve hem erkeklerde hem de kadınlarda diğer malignitelerden daha hızlı artan bir insidans oranına sahiptir (1). İnsidanstaki bu artış, nispeten küçük (<1cm) Papiller tiroid karsinomu (PTC) tanılarındaki büyük artışın bir sonucudur (2). Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür. Yaş, Çoklu endokrin neoplazi (MEN), Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), Cowden hastalığı gibi kalıtsal koşullar, aile öyküsü, radyasyon maruziyeti, aşırı kilolu veya obez olmak, diyetteki iyot miktarının düşük olması gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır (3). Tiroid foliküler epitel kaynaklı kanserler üç kategoriye ayrılır: Papiller kanser % 85, Foliküler kanser % 12, Anaplastik (farklılaşmamış) kanser %3. Papiller ve foliküler kanserler farklılaşmış kanserler olarak kabul edilir ve bu tümörlere sahip hastalar, birçok biyolojik farklılığa rağmen sıklıkla benzer şekilde tedavi edilir. Çoğu anaplastik (farklılaşmamış) kanserin farklılaşmış kanserlerden kaynaklandığı görülmüştür (4). Anaplastik tiroid kanserleri tiroid foliküler epitelinin farklılaşmamış tümörleridir. Diferansiye tiroid kanserlerinin aksine, anaplastik kanserler son derece agresiftir ve hastalığa özgü mortalite yüzde 100'e yaklaşmaktadır (5). İnsan ABO kan grubu antijenleri, kırmızı hücre yüzeyinde yer alan ve hücrelerin fizyolojisi ve patolojisinde aktif rol oynayan alternatif fenotipler ve genetik olarak türetilmiş glikokonjugat yapıları sergiler. Kan grubu ile hastalık arasındaki ilişkiler, araştırmacıların antikörlerin ve antijenlerin kalıtsal olduğunu belirlediği 1900'lerin başından beri araştırılmaktadır (6). Teknoloji, biyokimya ve genetikteki son gelişmeler, insan kan grubu antijenlerinin fonksiyonel sınıflandırmasını, A, B, H ve Lewis determinantlarının yapısını ve bunları üreten enzimleri ve kan grubu antijenlerinin hastalık riskleriyle ilişkisini açıklığa kavuşturmuştur (7). Malign hastalıklarla ilgili olarak, ilk olarak 1953 yılında Aird ve diğerleri tarafından yapılan çalışma A kan grubunun mide kanseri ile ilişkili olduğunu bildirdi (8). Çalışmanın amacı tiroid kanseri hastalarında ABO/Rh kan grubunun dağılımlarını ve risk faktörü olup olmadığını değerlendirmektir. Ayrıca tiroid kanseri türlerinin hastalarda ABO/Rh kan gruplarının klinik ve histopatolojik özelliklerle arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROID BEZİ

#### 2.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, insanlarda gelişen ilk endokrin bezdir. Birinci ve ikinci brankial keseler arasından kaynaklanır ve çift embriyolojik kökeni vardır: ilkel farenks ve nöroektodermal/nöral krest.

Gebeliğin üçüncü haftasında ilkel ön bağırsağın bir çıkıntısı olarak ortaya çıkar. İlk tiroid öncüsü olan tiroid primordiumu, gelişmekte olan faringeal tabanın medyan yüzeyinde bulunan endodermal epitel hücrelerinin kalınlaşması şeklinde oluşur ve tiroid divertikülünü oluşturmak üzere gelişir.

Tiroid bezinin lateral loblara bölünmesi çok hızlı gerçekleşir. İki lob orta hattın her iki yanında bulunur ve bir kıstak ile bağlanır. Bu tiroid anatomisi, kaudal olarak ilerken ilkel kalbi takip eder. Gebeliğin beşinci haftasının başlarında, zayıflamış kanal lümenini kaybeder ve daha sonra parçalara ayrılır. Proksimal kısım geri çekilir ve kaybolur, kökenini işaretlemek için dilin tabanında sadece foramen çekumu kalır ve kaudal uç, 7. haftada tiroid bezi kapsüllenmiş olarak gelişir.

Ultimobranşial cisim, nöroektodermal orijinlidir ve kalsitonin üreten parafoliküller hücreleri ve C hücrelerini üretirler. Tiroid bezinin üst arka bölgesinde yer alır ve tiroid bezi ağırlığının %30' una kadar katkı yapar (9).

#### 2.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Almanlar tiroidi "kalkan bezi" (Schilddrüse) olarak adlandırırlar ve Yunancadan türetilen İngilizce adı da aynı anlama gelir. Böyle bir terim, şekli hakkında en hatalı izlenimi verir. Bununla birlikte, Minos kültüründe, memeli tiroid bezininkine benzer bir şekle sahip bir kalkanın kullanılması ilginçtir. Önden görüldüğünde daha çok bir kelebek şeklindedir. Kendini sarar ve fibröz doku ile gırtlak ve trakeanın ön ve yan kısımlarına sıkıca sabitlenir. Anterior, yüzeyi dışbükeydir; Arkada, içbükeydir (10).

Tiroid bezi, ikinci ve üçüncü trakeal halkalarda üst trakeanın orta hattını geçen isthmus ile bağlanan iki loba bölünmüştür. Anatomik pozisyonunda krikoid kırkırdak

ve trakeal halkaların etrafını saran sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında yer alır. Laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur ve tipik olarak vertebral C5-T1 seviyelerine karşılık gelir. Tiroid, lateral süspansiyon ligamenti veya Berry ligamenti olarak adlandırılan bağ dokusunun konsolidasyonu yoluyla trakeaya tutunur. Bu bağ, tiroid loblarının her birini trakeaya bağlar. Tiroid bezi, yemek borusu, farenks ve trakea ile birlikte, pretrakeal fasya ile bağlanan boynun visseral bölmesinde bulunur.

Bu genel özelliklerine rağmen, tiroid bezinin birçok morfolojik varyasyona sahip olduğu bilinmektedir. Tiroid bezinin pozisyonu ve çeşitli yapılarla olan yakın ilişkisi, klinik önemi olan çeşitli cerrahi hususları beraberinde getirmektedir. Tiroid bezi tipik olarak her lobun en arka yüzünde, Zuckerkandl tüberkülü olarak adlandırılan piramidal bir uzantı içerir (11).

Piramidal lob, kıstaktan yukarı doğru uzanan ve tiroid kıkırdağının yüzeyinde, dar bir tiroid dokusu çıkıntısıdır. Embriyonik tiroglossal sistemin bir kalıntısıdır. Piramidal lobun önemi, gelişimsel anomalilerle olan ilişkisinde ve ayrıca tiroidin geri kalanı çıkarıldığında hipertrofi geçirme eğiliminde olmasıdır. Yaygın olan herhangi bir patolojik süreç, örneğin Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditi gibi piramidal lobu içerebilir. Hastaların yaklaşık % 80'inde cerrah tarafından piramidal bir lob bulunur.

Normal nonguatröz erişkin tiroidin ağırlığı, vücut büyüklüğüne ve iyot kaynağına bağlı olarak 6-20 gr'dır. Isthmus'un genişliği ve uzunluğu ortalama 20 mm, kalınlığı ise 2-6 mm'dir. Üst kutuplardan alt kutuplara kadar olan yan loblar genellikle 4 cm'dir. Genişlikleri 15-20 mm, kalınlıkları 20-39 mm'dir.

Tiroid bezi bol miktarda kan kaynağına sahiptir. Normal akış hızının her dakika yaklaşık 5ml/g tiroid dokusu olduğu tahmin edilmektedir. Tiroid vücut ağırlığının yaklaşık 0.4'ünü temsil etmesine rağmen, toplam kan akışının %2'sini oluşturur. Hastalıkta, bezden geçen akış 100 kata kadar artabilir. Tiroidin dört ana tiroid arteri mevcuttur. Üst çift, dış karotisten çıkar ve tiroidin üst kutuplarına ulaşmak için boyundan birkaç santimetre iner, burada birkaç dala ayrılır ve bezin özüne girer. Altakiler, subklavyen arterlerin tiroservikal gövdesinden yaylanır ve alt kutuplara arkadan ulaşır. Sıklıkla, aortun kemerinden beşinci bir arter olan tiroidea ima, orta hatta tiroide ulaşır. Bu damarların hepsi arasında serbest anastomozlar vardır. Ek olarak, yemek borusu ve gırtlak kollaterallerinden türetilen çok sayıda küçük arteriolar

damar, tiroidin arka yüzünü besler. Büyük arterlerin dallanması, bir ağ oluşturdukları bezin yüzeyinde gerçekleşir. Sadece çok fazla dallanmadan sonra küçük arterler bezin derinliklerine gönderilir. Bu nüfuz eden damarlar foliküller arasında ağaçlanır ve sonunda her foliküle bir foliküler arter gönderir. Bu da folikülü çevreleyen ağ gibi zengin kılcal sepete ayrılır.

Damarlar bezin iç kısmından çıkar ve kapsülün altında bir damar pleksusu oluşturur. Bunlar iç juguler, brakioyosefalik ve bazen de ön juguler venlere drene olur.

Zengin bir lenf damarı pleksusu, foliküllere yakın bir yaklaşımdadır, ancak bu lenfatik sistemin tiroid fonksiyonunda benzersiz bir işlevi yoktur.

Bez, otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik bölümlerinden lifler alır. Sempatik lifler servikal gangliyonlardan çıkıp kan damarları boyunca beze ilerler. Parasempatik lifler vagustan çıkar ve gırtlak sinirlerinin dalları ile beze ulaşır. Hem miyelinli hem de miyelinli olmayan lifler, tiroide ve bazen de ganglion hücrelerinde bulunur. Tiroid fizyolojisinin majör nörojenik modifikasyonları kan akımı ile ilgilidir. Bununla birlikte, nörotransmitterlerin tiroid foliküler hücreleri üzerinde bir türden diğerine değişen doğrudan etkileri vardır. Bu etkilerin fizyolojik önemi kanıtlanmayı beklemektedir (10).

Organın şekli ve ekleri muayene ve tanıda önemlidir. Tiroid bezinin, genellikle cerrahi kapsül içinde bezin lateral loblarının arka yüzeyinde yer alan paratiroidler ve lateral lobların hemen medialinde trakea ile özofagus arasındaki yarıktan uzanan rekürren laringeal sinirlerle ilişkisi cerrah için çok önemlidir. Trakea ile olan ilişki de, basınç semptomları açısından önemlidir (10).

### **2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi**

Tiroid, düzensiz, eksik bir lobülasyon oluşturmak için septayı bez maddesine gönderen ince, lifli, sıyrılmayan bir kapsül ile sarılır. Gerçek bir lobülasyon veya lobasyon yoktur. Aslında, bez, meyveler gibi bir torbaya paketlenmiş foliküllerin düzgün bir şekilde toplanması boyuncadır. Gerçek bir alt bölümü yoktur. Lateral loblar, medial olarak trakea ile gırtlak arasında ve lateral olarak karotis kılıfı ile sternomastoid kaslar arasında bir yatakta bulunur. Ön ve arka düzleme ayrılan derin servikal fasya, bu yatağı kaplar ve bezin yan kısımları için gevşek bir şekilde uygulanan sahte veya cerrahi bir kapsül yapar (10). Bu kapsül; kan damarları, sinirler

ve lenfatikler için beze geçiş sağlar (12). nnde ince, şerit benzeri infrahyoid kaslar vardır. Tiroid, komşu yapılar arasındaki mevcut boşluğa uyacak şekilde mükemmelen bir şekilde kalıplanır ve yüzeysel olarak yerleştirilir. Sağlıklı insanlarda genellikle dikkatli bir palpasyonla anlaşılabilir, ancak boyun kalın ve kısaysa veya sternomastoid kaslar ağır bir şekilde gelişmişse, bezi hissetmek imkansız olabilir (10).

Mikroskopik olarak tiroid lobüllere ayrılır; her lobül, büyüklükleri önemli ölçüde değişen 20-40 yuvarlak folikülden oluşur ve lobüllerin çapı 45 ila 250 mm arasında değişir. Yenidoğanda foliküller kktr ve zamanla büyür. Her folikül tek bir kübik epitel tabakası (9-13 mm) olan ince bir bazal membran ile kaplıdır (13).

Foliküller, bazal zar üzerinde duran ve kolloid adı verilen homojen jelatinimsi bir malzeme ile doldurulmuş bir boşluğa sahip foliküler hücreler ile kaplıdır. Salę rnleri bu kadar büyük miktarda ve hücre dışı olarak depolanan tek endokrin bezidir. Foliküller arasında, C hücreleri olarak da bilinen parafoliküler hücreler bulunur (12).

#### **2.1.4. Tiroid Hormonu Metabolizması**

Tiroid hormonlarının hem sentezi hem de metabolizması birçok eser elementin varlığına bağlıdır. İyot, tiroksin ve 3,3',5-tri-iyodotironin (T3) hormonlarının bir bileşeni olarak en önemlisidir (14). İyot temini tiroid hormonogenezi düzenler ve tiroidin TSH' a duyarlılığını değiştirir (15). Selenyum, biyolojik olarak aktif tiroid hormonu T3'n sentezini ve bozunmasını kontrol eden selenyum içeren iyodotironin deiyodinazlarla ilgili olduğu için normal tiroid hormonu metabolizması için gereklidir. Tiroiddeki demir, çinko ve bakırın rolleri daha az iyi tanımlanmıştır ancak tüm bu elementlerin suboptimal veya supraoptimal diyet alımları tiroid hormonu metabolizmasını olumsuz etkileyebilir (14).

Tiroid hormonunun düzenlenmesi hipotalamusta başlar. Tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH), hipotalamusun periventriküler çekirdeğindeki (PVN) hücre gövdeleri tarafından oluşturulan bir peptid hormonudur ve n hipofiz bezine hipotalamik-hipofiz portal sistemine salgılanır. Bu hücre gövdeleri, nörosekretuar nöronlarını, TRH'nin n hipofize ulaşmadan önce konsantre olabileceği hipofiz portal dolaşımına yansıtır. TRH tropik bir hormondur, yani önce diğer endokrin bezlerini uyatarak hücreleri dolaylı olarak etkiler. TRH, tiroid uyarıcı hormonu (TSH) serbest bırakmak için n hipofizdeki tirotropin hücrelerini uyarır (16).

TSH kana salınır ve tiroid foliküler hücresinin bazolateral yönü üzerindeki tiroid salgılatıcı hormon reseptörüne (TSH-R) bağlanır. TSH-R, Gs-proteinine bağlı bir reseptördür ve aktivasyonu, adenilil siklazın aktivasyonuna ve hücre içi cAMP seviyelerinin artışına yol açar. Artan cAMP, protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. PKA, işlevlerini değiştirmek için farklı proteinleri fosforile eder. Tiroid sentezinin beş basamağını aktive eder.

1. **Tiroglobulin Sentezi:** Tiroid foliküllerindeki tiroositler, tiroglobulin (TG) adı verilen bir protein üretir. TG herhangi bir iyot içermez ve foliküllerin lümeninde depolanan öncü bir proteindir. Kaba endoplazmik retikulumda üretilir. Golgi aygıtı onu veziküllere paketler ve daha sonra ekzositoz yoluyla foliküler lümene girer.
2. **İyodür alımı:** Protein kinaz A fosforilasyonu, iyodürü dolaşımdan tiroositlere getirmek için Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz tarafından yönlendirilen bazolateral Na<sup>+</sup>-I- sempatörlerinin aktivitesinin artmasına neden olur. İyodür daha sonra bazolateral taraftan hücrenin tepesine yayılır ve burada pendrin taşıyıcı vasıtasıyla kolloide taşınır.
3. **Tiroglobulinin iyotlanması:** Protein kinaz A ayrıca tiroid peroksidaz (TPO) enzimini fosforile eder ve aktive eder. TPO'nun üç işlevi vardır: oksidasyon, organizasyon ve birleştirme reaksiyonu:
  1. Oksidasyon: TPO, iyodürü (I<sup>-</sup>) iyota (I<sub>2</sub>) oksitlemek için hidrojen peroksit kullanır. Apikal bir enzim olan NADPH-oksidad, TPO için hidrojen peroksit üretir.
  2. Organizasyon: TPO, tiroglobulin proteininin tirozin kalıntılarını I<sub>2</sub> ile bağlar. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) üretir. MIT, iyotlu bir tirozin kalıntısına sahiptir ve DIT, 2 molekül iyot içeren tirozin kalıntısına sahiptir.
  3. Birleştirme reaksiyonu: TPO, triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve tetrayodotironin (T<sub>4</sub>) yapmak için iyotlu tirozin kalıntılarını birleştirir. MIT ve DIT birleşerek T<sub>3</sub>'ü oluşturur ve iki DIT molekülü T<sub>4</sub>'ü oluşturur.
4. **Depolama:** Tiroid hormonları foliküler lümeninde depolanmak üzere tiroglobuline bağlanır.

5. **Serbest bırakma:** Tiroid hormonları, aşağıdaki adımlarda tiroisitler tarafından fenestre kılcal damar ağına salınır:
1. Tiroisitler, endositoz yoluyla iyotlu tiroglobulin alımı
  2. Lizozom, iyotlu tiroglobulin içeren endozom ile birleşir
  3. Endolizozomdaki proteolitik enzimler, tiroglobulini MIT, DIT, T3 ve T4'e ayırır.
  4. T3 (% 20) ve T4 (% 80), MCT8 taşıyıcı aracılığıyla fenestre kılcal damarlara salınır.
  5. Deiyodinaz enzimleri, iyot moleküllerini DIT ve MIT'den uzaklaştırır. İyot kurtarılabilir ve hücre içi bir iyodür havuzuna yeniden dağıtılabilir (17).

### 2.1.5. Tiroid Bezi Fizyolojisi

TSH, hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm için birinci basamak tarama testidir, çünkü TSH'deki değişiklikler T3 / T4'teki değişikliklerden daha erken ortaya çıkar. Değerler litre başına 0,4 ila 4,5 mU/L aralığının dışındaysa, T3 ve T4 ölçümleri takip etmelidir. Bununla birlikte, TSH her zaman en iyi ilk testtir, çünkü dalgalanma eğiliminde olan plazma T3 / T4 seviyelerinden daha güvenilirdir. Primer hipotiroidizmde, ön hipofizde negatif inhibisyon kaybı nedeniyle TSH seviyeleri yükselir. Buna karşılık, primer hipertiroidizmde TSH seviyeleri düşer (18).

Değerler 0,4 ila 4,5 milibirim/ml referans aralığının dışındaysa, TSH yükselmişse T4' ü, TSH düşükse T4 ve T3' ü ölçülmelidir (19). Hipotiroidizmde, neden birincil ise (tiroid bezinin kendisinden kaynaklanıyorsa), yüksek TSH tespit edilir ve bu en iyi birinci basamak testtir. (20) Bu bulguya, Hashimoto hastalığında düşük toplam T4, düşük serbest T4, hiperkolesterolemi (azalmış LDL reseptör sentezi) ve ayrıca yüksek kreatinin kinaz seviyeleri ve tiroid antikoru eşlik edecektir (21).

Tiroid hastalığı söz konusu olduğunda bir diğer ilgili test tiroid uyarıcı immünoglobulindir (TSI). Test, Graves hastalığı için tanı koydurucudur. Graves hastalığı, kanda TSH benzeri etkiler gösteren otoantikoru varlığı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Antikoru, kontrolsüz tiroid hormonu sentezine ve salınımına yol açan tiroid foliküler hücreleri üzerinde TSHR' yi uyarır. Test, kanda tiroid uyarıcı antikoru varlığını tespit eder (22).

## 2.2. TİROİD NODÜLLERİ

Nodül insidansı kadınlarda, iyot eksikliği olan kişilerde, radyasyona maruz kaldıktan sonra ve yaşla birlikte artar. Çok sayıda çalışma, palpasyonla %2-6, ultrasonla %19-35 ve otopsi verilerinde %8-65 prevalans olduğunu göstermektedir. Klinik pratikte hassas görüntülemenin yaygın kullanımıyla, tesadüfen tiroid nodülleri artan sıklıkta keşfedilmektedir. Ultrasonografi, tiroid nodüllerini değerlendirmek ve gözlemek için en doğru ve uygun maliyetli yöntemdir. Mevcut ultrasonografi makineleri nispeten ucuz, hassas ve kullanımı kolaydır (23). İlk ve uzun vadeli takibin temel amacı, klinik olarak önemli bir kanser barındıran (%10), sıkıştırıcı semptomlara neden olan (%5) veya fonksiyonel hastalığa ilerleyen (%5) küçük nodül alt grubunun belirlenmesidir (24).

Tiroid nodülleriyle ilişkili bozuklukların spektrumu iyi huylu etyolojilerden, yavaş ilerleyen veya çok agresif davranışa sahip olabilen kötü huylu durumlara kadar uzanır. Bu nedenle, klinik değerlendirme kötü huylu hastalığı düşündüren ipuçlarının belirlenmesine en iyi şekilde uyarlanır. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, baş ve boyun bölgesinin daha önce radyasyon tedavisine tabi tutulup tutulmadığı; boyun kitlesinin büyümesi; tiroid nodülünün yeri, boyutu ve kıvamı; servikal lenfadenopati; ağrı, ses kısıklığı, disfaji, disfoni ve dispne gibi ilişkili lokal semptomlar; ve hipotiroidizm veya hipertiroidizm semptomları hakkında bilgi içermelidir. Tiroid bozukluklarında aile öyküsü her zaman araştırılmalıdır (25).

Tiroid kanseri, meme kanseri veya kolon kanseri aile öyküsü veya kişisel öyküsü Cowden sendromunu düşündürebilir; aynı şekilde cilt, dil veya mukozal hamartomlar veya makrosefali öyküsü de bunu düşündürebilir (26). Nadir durumlarda, tiroid nodülü ailevi adenomatöz polipozis, Werner sendromu, Carney kompleksi tip 1 veya Gardner sendromu gibi kalıtsal nonmedüller tiroid kanseri sendromlarından birini yansıtabilir. Birinci derece aile üyesinde en az bir papiller tiroid kanseri öyküsü olması, nodülün kötü huylu olma riskinin artmasıyla ilişkilidir. Fiziksel muayenede tiroid bezi ve lateral, merkezi boyun ve supraklaviküler ve submandibular adenopati açısından değerlendirme yapılmalıdır. Sert veya hareketsiz nodüllerin yumuşak veya hareketli olanlara göre kanser barındırma olasılığı daha yüksektir. Tiroid nodülünün ipsilateralinde bulunan büyük, sert servikal nodlar tiroid kanserinden kaynaklanan lokal metastaz olasılığını düşündürmelidir (27).

### 2.2.1. Tiroid Nodülü Labaratuvar Testleri

Tiroid nodülü olan bir kişide serum tirotropin düzeyleri rutin olarak ölçülmelidir. Düşük veya saptanamayan düzey hiperfonksiyonel bir nodülü düşündürür. Ötiroid bir hastada, tiroid peroksidaz veya tiroglobulin antikörlerinin rutin ölçümü endike değildir. Serum tiroglobulin ölçümü bir nodülü değerlendirmede yararlı değildir. Medüller tiroid karsinomunun erken teşhisi için serum kalsitoninin rutin ölçümü önerilmiştir ancak Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzlarında önerilmemektedir (27).

### 2.2.2. İİAB

Tiroid nodüllü tüm hastalarda ilk tanı testi olarak İİAB tercih edilir. Duyarlı ve özgül bir testtir; günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tercih edilen tanı testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır; cerrahi eksizyona ihtiyaç duyan hastaların seçimini kolaylaştırdığı için maliyetleri önemli ölçüde azalttı. Tiroid nodüllerinde sitolojik tanı doğruluğu %95'e yaklaşmaktadır, buyüzden İİAB'ne dayalı sitolojik tanı en yaygın yöntem olarak ortaya çıktı. Sitolojik incelemenin, tanısal olmayan sonuçların ve hücresel foliküler neoplazmların sınırlamaları vardır. İyi huylu ve kötü huylu sitolojik sonuçlar kesindir; iyi huylu nodüllerin dikkatli klinik takibi ve kötü huylu nodüllerin cerrahi eksizyonunun yapılması önerilir. Tanısal olmayan sonuçlar kesin değildir; daha ileri değerlendirme, Klinisyenlerin nodüler tiroid hastalığını birkaç nedenden dolayı tanımları ve yönetmeleri gerekir. Bir tiroid nodülünün keşfinin kötü huylu hastalığı göstermesine rağmen, nispeten daha az sayıda nodül kötü huyludur. Şüpheli sitolojik sonuçlar da kesin değildir; netlik için cerrahi tedavi gereklidir (28).

Maligniteyi düşündüren sonografik özellikleri tanımlamak için çalışmalar yapılmıştır. Bu bulgular arasında hipoekojenite, düzensiz veya mikrolobüle kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, anteroposterior çapın enine çapa oranının  $\geq 1$  olması, intranodüler vaskülarite, soliter mevcudiyet, katı bileşenler ve anormal lenf nodları bulunur. Bununla birlikte, tek bir ultrason özelliği, İİAB' ye tabi tutulması gereken nodülleri tanımlamak için kullanılabilecek kanser için yüksek bir pozitif prediktif değere (PPV) sahip değildir. Bu nedenle, kanser varlığını tahmin etmek için hem hassas hem de spesifik olan ultrason özelliklerinin çeşitli kombinasyonlarına sahip kılavuzlar çeşitli



çalışmalarda tanımlanmıştır, ancak hangi kılavuzların en doğru ve etkili olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir (29).

Kim kriterlerine göre, nodül boyutuna bakılmaksızın herhangi bir şüpheli ultrason özelliği olan nodüllerin İİAB'si önerilir. şüpheli sonografik özellikler, belirgin hipoekojenite, düzensiz veya mikroble kenarlar, mikrokalsifikasyonlar ve anteroposterior ve enine çap oranının 1 veya daha fazla olması olarak tanımlanır (29).

Ultrasonda Radyologlar Derneği kriterlerine göre ise, tiroid nodüllerinin boyutuna ve ultrason özelliklerine dayanmaktadır. Mikrokalsifikasyonlar varsa çapı 1.0 cm veya daha fazla ise; tamamen veya neredeyse tamamen katı ise veya kaba kalsifikasyonlar (makrokalsifikasyonlar olarak sınıflandırılır) mevcutsa, çapı 1.5 cm veya daha fazla ise; karışık katı ve kistik bileşenler mevcutsa veya nodül neredeyse tamamen kistik ise, çapı 2.0 cm veya daha fazla, katı bir duvar bileşeni ile; ve nodül önceki ultrason muayenesinden bu yana önemli ölçüde büyümüşse İİAB yapılmalıdır. Bu kılavuz ayrıca, tiroid nodüllerinin ultrason özelliklerinden bağımsız olarak anormal lenf nodları mevcut olduğunda İİAB'yi de gerektirir. Yüksek kanser riski ile ilişkili ultrason özellikleri, heterojen eko dokulu lenf bezleri, kalsifikasyonlar, kistik alanlar, yuvarlak şekil ve kitle etkisi olarak tanımlanır.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği kılavuzlarına göre, İİAB şu ek ultrason özelliklerinden en az birine sahip tüm hipoekoik nodüllerde yapılmalıdır: düzensiz sınırlar, intranodler vasküler lekeler, genişliği daha uzun olan nodüller veya mikrokalsifikasyonlar (29).

### **2.2.3. Guatr**

Guatr, hastanın yaşı ve cinsiyeti için normalin st sınırından daha büyük olan tiroid bezi olarak tanımlanır: kadınlar için hacmi 18 mL'yi, erkekler için 25 mL'yi açan bir tiroid bezi olarak tanımlanır. Guatr kendi başına bir hastalık değil, fiziksel bir bulgudur. Birçok nedeni vardır ve birçok şekil alabilir. Ayrıca, tiroidi, hipertiroidi veya hipotiroidi metabolik durumu ile ilişkili olabilir. Tiroid büyümesinin bilinen, önlenabilir en önemli nedeni iyot eksikliğidir (30). Tiroid disfonksiyonu, Otoimmün Tiroid hastalığı, Tiroidit ve Tiroid malignitesi yokluğunda; basit nodüler guatr (SNG) olarak tanımlanan bir antiteyi oluşturur. SNG, klinik olarak normal bezden tiroidin

yaygın, tek nodüler veya çok nodüler ve kistik büyümesini içeren bir spektrumu kapsar (31).

#### **2.2.3.1. Etiyoloji:**

Guatr prevalansını belirleyen başlıca çevresel faktör iyot durumudur, ancak diğer çevresel faktörler, yiyecek ve içme suyundaki guatrojenler gibi tüm popülasyonları etkileyiciler tespit edilmiştir. Nüfusun belirli gruplarında Guatr prevalansı daha yüksektir. Cinsiyetler arasındaki farklılık iyi bilinmektedir, kadınlarda daha yüksek bir oranda görülür. Yaşla olan ilişki muhtemelen iyot durumuna bağlıdır, çünkü guatr yaygınlığının zirvesi, nüfusun daha şiddetli iyot eksikliğine maruz kaldığı yaşamın daha erken dönemlerinde ortaya çıktığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda, özellikle tütün içimi ile olan ilişki olmak üzere, bireysel risk faktörleri ile olan ilişki araştırılmıştır. İyot eksikliği olan bölgelerde, tütün içme ve guatr prevalansı bulunurken, iyot bakımından zengin bölgelerde bu ilişki daha az belirgindir. Bu, tiosiyanatın tütün dumanının guatrojenik etkisinin aracısı olduğunu ve iyot alımının rekabetçi bir inhibitörü olarak hareket ettiğini gösteren deneysel çalışmalardan tahmin edilebilir. Alkol alımıyla ilişki sadece birkaç çalışmada araştırılmıştır, ancak alkol tüketenler arasında guatrın düşük oranda görüldüğü bulunmuştur. Bu ilişkinin mekanizması bilinmemektedir. Gebelik sırasında guatr yaygınlığının arttığı rapor edildi ve yakın zamanda gebeliklerin uzun vadeli guatrojenik etkisi de gösterilmiştir. Bu, gebelik kaynaklı guatrın mevcut iyot eksikliğinin alevlenmesinin sonucu olduğunu gösterir. Daha önceki deneysel çalışmalar östrojenlerin tiroisitler üzerinde proliferatif etkileri olduğunu göstermiş olsa da, son zamanlarda, oral kontraseptif kullanımının belirgin şekilde azalmış guatr prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Diğer risk faktörleri arasında duygusal stres, bazı ilaçlar, enfeksiyonlar (31), selenyum veya çinko eksikliği ve duygusal stres yer alır (30).

#### **2.2.3.2. Guatr Belirti ve Bulguları:**

Guatr çoğu durumda asemptomatiktir; hasta boynunda değişiklik fark edip şüphelenebilir. Görülebilir olması için tiroidin genellikle 40 mL veya daha fazla büyümesi gerekir. Trakea ve/veya özofagusun mekanik basısı, cerrahi vaka serisindeki hastaların %30 ila %85'inde, hatta görünüşte asemptomatik olan bazılarında mevcut

bulunur. Bir guatrın yeri ve büyümesinin dinamikleri, semptomların ortaya çıkıp çıkmayacağını ve nasıl oluşacağını belirler: Retrosternal guatr sıklıkla yutma güçlüğüne neden olurken, retrotrakeal guatr sıklıkla nefes darlığına neden olur (30).

Tiroid bezinin boyutu, morfolojisi ve işlevi ile hastanın şikayetleri arasında net bir ilişki yoktur. SNG'li hastaların çoğunda az sayıda veya hiç klinik semptom yoktur. Bu nedenle, ötiroidizm ve malignitenin dışlanması göz önüne alındığında, birçoğunun tedaviye ihtiyacı yoktur. SNG'nin en önemli semptomları ve belirtileri boyun veya üst torasik boşluktaki hayati yapıların sıkışmasından kaynaklanır. Kendi başına tedaviyi hak edebilen çeşitli derecelerde boyun şekil bozukluğunun yanı sıra, semptomlar trakea veya özofagusun sıkışmasıyla ilişkilidir. Bu sıkıştırma semptomları, guatrın intratorasik uzantısı olduğunda daha sık görülür. Böyle bir guatr, genellikle uzun süredir guatrı olan yaşlılarda sinsice gelişir. Toraksa, genellikle ön mediastene doğru önemli bir büyüme olduğunda, torasik giriş tıkanabilir. Bu, "tiroid mantarı fenotipi" olarak bilinir. Venöz çıkış tıkanıklığının kanıtı, yani juguler veya subklavian venlerin veya superior vena kavanın sıkışması veya trombozu, Pemberton işaretiyle sağlanabilir. Kolların başın üzerine uzatılması, guatrı torasik girişe doğru yükseltir ve nefes darlığı, stridor, boyun ve yüz venlerinin genişlemesi ile sonuçlanır (31).

SNG'de artan prevelans her ne kadar endişe verici olsa da, biriken kanıtlar kanser riskinin, tek nodül veya birden fazla nodül içermesi arasında fark olmadığını göstermiştir (31). Efor dispnesi ve/veya disfaji gibi herhangi bir mekanik semptom olup olmadığını belirlemek ve kanser şüphesi uyandıracak herhangi bir özelliği belirlemek için hedefe yönelik bir anamnez alınmalıdır. Hastaya; tiroid büyümesinin süresi ve ilerlemesi, baş ve boyun bölgesinin daha önce herhangi bir şekilde ışınlanması, yeni ses kısıklığı, olası bir kalıtsal yatkınlığa işaret edecek herhangi bir aile tiroid kanseri öyküsü sorulmalıdır. Bununla birlikte, düşündürücü semptomların olmaması tiroid kanserini dışlamaz (33).

### **2.2.3.3. Tedavisi:**

Basit guatr için ideal bir tedavi yoktur. İlk bakışta iyot takviyesi bir çözüm gibi görünür. Nodüler guatr olduğunda iyot takviyesinin etkinliğinin çok az olduğu değerlendirilmiştir. İyot eksikliği olan bir bölgede gerçekleştirilen kontrollü bir denemede diffüz guatrın boyutunu azaltmada, 8 ay boyunca günlük 400 g iyot dozunun

150 g iyot kadar etkili olduğu görülmüştür. Ancak iyot takviyesinin kullanımında bir engel vardır: İyot alımının aniden artırılması; yatkın bireylerde tirotoksikozu neden olur. Daha da endişe verici olanı ise iyot takviyesinin papiller tiroid kanserleri ve lenfoid tiroiditin görölme sıklığına artırmasıdır. Bu dezavantajlar nedeniyle, iyot takviyesi nodüler guatrlar bağlamında göz ardı edilir. L-T4 baskılayıcı tedavi, cerrahi ve I-131 tedavisi tercih edilir (31).

#### **2.2.4. Graves**

Hipertiroidizmin en yaygın nedenidir. Her yaşta gelişebilir, ancak başlangıç en sık 30 ila 40 yaşları arasındadır. Graves hastalığı riski kadınlar, ailesinde hipertiroidi olan hastalar ve pernisiyöz anemi ve tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün bozuklukları olanlar gibi belirli gruplarda daha yüksektir (34).

##### **2.2.4.1. Etiyoloji:**

Graves hastalığının kesin etiyolojisi bilinmemektedir, ancak hastalığın bir otoimmün bozukluk olduğu düşünölmektedir. TSH reseptörü (TRAb) üzerinde etkili olan antikolar, tiroid bezini uyarmak için TSH gibi davranır, ancak negatif geri bildirim kontrolünden etkilenmez. Sonuç olarak, aşırı tiroid hormonu üretimi olur ve bu da hipertiroidizme yol açar (34).

##### **2.2.4.2. Graves Belirti ve Bulguları:**

Tiroid hormonları metabolizma hızını kontrol eder ve kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere gözler, cilt, merkezi sinir sistemi, kemikler ve üreme sistemi gibi birçok organ sistemini etkiler. Graves hastalığının belirtileri ve semptomları hipermetabolik bir durumun etkilerine benzer. Tipik Graves hastalığı olan hasta; huzursuz görünür ve terleme, ısıya karşı tahammülsüzlük, taşikardi, sinirlilik, kaygı, yorgunluk ve iyi iştaha rağmen kilo kaybı şikayetleri vardır. Yaşlı hastalarda tipik semptomların yerine çoğunlukla atriyal fibrilasyon veya ani başlangıçlı angina gibi kardiyovasküler sorunlarla ortaya çıkabilir. Fizik muayenede tiroid bezinin yumuşak ve nodülsüz büyüdüğü görülebilir (34).

Graves hastalığı olan hastalarda tiroid nodülleri yaygındır (%12,6) ve eş zamanlı tiroid maligniteleri konusunda endişe yaratır. Bu tür nodüllerin alternatif

etyolojileri daha sıktır ve tiroid malignitesinden ayrılması zorunludur ancak bunların çoğunluğu iyi huyludur; hastalar genellikle otoimmün değişiklikler ve eş zamanlı nodüler guatr belirtileriyle gelir. Neoplaziye ek olarak, Graves'te nodülerliğin birden fazla olası nedeni vardır kolloidal guatr, otoimmün dahil olmak üzere lenfositik hastalık, dejeneratif - involüsyonel değişiklikler ve hiperplastik adenomatöz doku (35).

Graves bezlerinde elle muayene edilemeyen tiroid lezyonlarının sıklığı , yaygın nükleer ve sonografik tarama ile birlikte artmaktadır. (36) Graves ve kontrolleri karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, sadece elle muayene edilebilen nodüllerin değil, aynı zamanda elle muayene edilemeyen küçük nodüllerin de Graves hastalarında ötiroid bireylere göre daha sık görüldüğü ve Graves hastalığının de novo nodül oluşumuyla ilişkili olduğu görülmektedir (37).

Bezin etrafındaki kan damarları genişler ve artan kan akışı bir üfürüm olarak duyulabilir. Hastanın cildi sıcak, nemli ve kadifemsi bir dokuya sahiptir, saçlar yumuşak ve incedir, tırnaklar yumuşar ve alttaki yumuşak doku deriden ayrılmaya (onikoliz) eğilim gösterir. Dinlenme halinde taşikardi ve bazı hastalarda ellerde ince titreme gelişir. Kadınlar sıklıkla adet düzensizliği bildirmektedir. Kas zayıflığı şiddetli olabilir ve solunum kaslarının zayıflığı sıklıkla nefes darlığına yol açar (34).

Hipertiroidizmin semptomlarına ek olarak, Graves hastalığının özellikleri arasında oftalmopati, dermopati ve tiroid akropaki yer alır. Oftalmopati, Graves hastalığının en çarpıcı özelliğidir. Göz değişiklikleri arasında göz kapağı gecikmesi, göz kapağı retraksiyonu ve göz kürelerinin dışarı çıkması vardır. Oftalmopatiye ne sebep olur kesin olarak bilinmiyor, ancak otoimmün sürece bağlı olduğu varsayılıyor. Dolaşımdaki T hücreleri, tiroid foliküler hücrelerindeki bir antijene karşı yönlendirilir, orbital dokudaki benzer bir antijeni tanır. Sonuç olarak, aktive edilmiş T hücreleri, orbita içine sızar ve sitokinleri serbest bırakır, çevreleyen dokuda mukopolisakkaritlerin üretimini uyarır. Hidrofiliklerin lokal birikimi, ödeme yol açar ve sonrasında, göz küresinin çeşitli derecelerde çıkıntısı, tek veya her iki gözü de içeren ekzoftalmus ile sonuçlanır. Şiddetli vakalarda, ekzoftalmus optik sinire zarar verebilir. Hipertiroidizm tedavisinin oftalmopatiyi etkilemediği görülmektedir (34).

Graves oftalmopatisi olan hastalar gözlerde kum, kumlu bir his gibi şikayetlerde bulunabilir. Görme bulanıklığı, göz yaşarması ve fotofobi sık görülen semptomlardır. Klinik belirtiler arasında karakteristik bakış, seyrek göz kırpma ve göz

kapağı gecikmesi vardır. Uyku sırasında veya göz kırparken göz kapaklarının yetersiz kapanması korneanın kurumasına, tahriş olmasına ve ülserasyona yol açabilir (38).

Ciltteki karakteristik değişiklikler arasında hiperpigmente ve kalınlaşmış lezyonlar veya asimetrik ve kabarık, genellikle portakal kabuğuna benzeyen plaklar bulunur. Cilt lezyonları en sık alt ekstremitelerde ve genellikle çukur oluşturmeyen ödemle birlikte görülür (34). Lezyonlar dermis ve deri altı dokularda mukopolisakkaritlerin birikmesiyle oluşur (39).

Akropaki, eller, ayaklar gibi yumuşak dokularının şişmesi ve ekstremitelerin kalınlaşmasıdır. Graveste en az görülen tezahürdür (40).

#### **2.2.4.3. Tedavi:**

Tiroid kanseri tüm nodüllerin %10' unda, elle tutulabilen soliter soğuk nodüllerin % 19' unda ve toplam hastaların % 1,3' ünde görülür. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sitolojisi iyi huyluysa, cerrahi olmayan tedavi kullanmak mantıklıdır. Tedaviden sonra kalan veya gelişen herhangi bir tek soğuk nodül, yüksek malignite riski taşıdığından dikkatli bir şekilde yeniden muayene edilmelidir (35).

Graves hastalığında tiroid nodülleri aspirasyon sitolojisi, standart tiroid nodülünde görülen sonuçlara benzerdir, ancak Graves' in hiperplastik dokusu, foliküler neoplazm insidansını artırır. Sitolojinin radyasyon değişiklikleri nedeniyle RAI' den önce gözden geçirilmesi en iyisidir (41).

Oftalmopatisi olan hastalara açık havada, korneayı korumak için renkli gözlük takmaları tavsiye edilmelidir. Suni gözyaşı damlaları genellikle kumlu hissi azaltmaya yardımcı olur. Koruyucu göz bandı kullanımı ve geceleri göz kapaklarının bantlanması ile gözleri kapatmak kornea kuruluğu ve tahrişini azaltabilir. Kortikosteroid tedavisinin, iltihapla ilişkili ağrı ve ödemden hızlı bir şekilde kurtulmayı sağladığı gösterildi. Graves oftalmopatisi tedavisinde genellikle 60–80 mg/gün gibi yüksek dozda steroidle başlanıp 2-4 hafta boyunca prednizon tedavisi devam eder, ardından hasta yanıtına göre kademeli olarak azaltılarak kesilir (34).

Lezyonlar genellikle iyi huyludur ve çoğu durumda herhangi bir tedavi gerekmez asemptomatiktir ve çok az ilerleme gösterir. Tedavi sırasında lokal rahatsızlık nedeniyle, bir uygulama gereklidir. Topikal kortikosteroid önerilir (39).

Akropakinin tatmin edici bir tedavi yöntemi yoktur, ancak bazı hastalarda lokal kortikosteroid tedavisinin faydası görülmüştür (40).

### **2.2.5. Plummer Hastalığı**

Henry S. Plummer, ilk olarak 1913 yılında toksik multinodüler guatrı (TMNG) "hiperplastik olmayan guatr" olarak tanımladı. O zamandan beri TMNG veya soliter toksik nodül (STN) olan hastalar "Plummer hastalığı" olarak kabul edilmiştir (42).

#### **2.2.5.1. Etiyoloji:**

Plummer hastalığı olan hastaların çoğunda, yaşlılarda tirotoksikozun en yaygın nedeni olan TMNG bulunur (42).

#### **2.2.5.2. Plummer Hastalığı Belirti ve Bulguları:**

TMNG genellikle başlangıçta otonom hale gelen ve tirotoksikozla dönüşen çoklu nodüllerle yavaş büyüyen bir süreci takip eder. Graves hastalığının aksine, bu yavaş gelişen durum yaşla birlikte kötüleşir ve genellikle yaşlı hastalarda görülür. Bağışıklık sistemi, artan antikorlar belgelendiği için patogeneizde rol oynar. Atriyal taşikardi, kilo kaybı, hipertrofik kalp hastalığı ve osteoporoz riskinde artış gibi tirotoksikozun kronik komplikasyonları görülür. Daha büyük guatrlar, dispne, disfaji ve Pemberton belirtisi (yüz bolluğu, inspiratuar stridor ve kollar başın üzerine kaldırıldığında venöz konjesyon) gibi sıkıştırıcı semptomlara neden olabilir (43).

#### **2.2.5.3. Tedavisi:**

Mevcut başlıca yönetim seçenekleri arasında cerrahi olarak çıkarma, radyoaktif iyot ablasyonu (RAI) ve antitiroid ilaçlar bulunur. RAI, güvenli ve etkilidir, genellikle sadece tek bir doz gerektirir, ancak tirotoksikozun çözülmesi gecikir ve genellikle guatr boyutunu küçültmez. Cerrahi tedavi, Plummer hastalığı olan hastalarda hipertiroidizmin hızlı ve güvenilir bir şekilde çözülmesini ve nodüler guatrın çıkarılmasını, düşük morbidite ve mortalite olmadan sağlar. Uygun tedavinin seçiminin hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmesi önerilir. Optimum tedaviyi belirlemedeki temel faktörler arasında hastanın yaşı ve genel sağlık durumu,

tirotoksikozun şiddeti, guatr boyutu, radyoiyot tutulum yüzdesi ve yetenekli bir tiroid cerrahının bulunup bulunmaması yer alır (43).

### **2.2.6. Hashimoto Tiroiditi**

Hashimoto tiroiditi (HT), yaşlarına bağlı olarak küresel nüfusun %2 ila %15'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalık ve hipotiroidizmin en sık görülen nedenidir (44).

#### **2.2.6.1. Etiyoloji:**

HT'nin etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış, genetik yatkınlık, immün bozukluklar, çevresel ve epigenetik faktörler HT' nin oluşumunu ve gelişimini etkilemektedir. Kanıtlar, yüksek iyot alımından kaçınmanın, uygun selenyum, D vitamini ve demir takviyesinin HT tedavisi üzerinde belirli etkileri olduğunu ve serum ATG/ATPO düzeyinde azalmaya yol açtığını göstermektedir (45).

#### **2.2.6.2. Hashimoto Tiroiditi Belirti ve Bulguları:**

Histolojik olarak HT, çok sayıda lenfoid folikül ve germinal merkez, fibrozis ve sonuçta parankimal atrofi ile bezin yaygın lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir (44). Sonuçta kronik inflamasyon ve tiroid yetmezliğine yol açar. Artmış serum anti-tiroid peroksidaz antikoru (ATPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (ATG) Hashimoto hastalığının ana tanı göstergeleridir. Tiroid ultrasonografisi altında, HT'nin ana tezahürü yaygın tiroid lezyonlarıdır ve patolojik inceleme ile daha ileri tanı konulabilir. Tiroid ultrasonografisi ve ultrason eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) yaygınlaşması ile tiroid nodüllerinin saptanma oranı artmaya devam ederken, tiroid kanseri ve HT'nin saptanma oranı da artmaktadır. HT'nin tanımı histopatolojik tanı gerektirir, ancak günümüzde preoperatif non-invaziv tanı yöntemlerinin, serum ATG ve ATPO 'nun saptanması ve tiroid bezinin sonografik görüntülenmesi ile diffüz heterojen bir parankimin tanımlanması da dahil olmak üzere hastalığı yüksek oranda öngördüğü kanıtlandı. HT insidansı 1000 kişide 0.3-1.5 olgu olarak bildirilmektedir ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Son yıllarda, HT'nin insan sağlığı üzerindeki etkisine odaklanıldı ve HT' nin artmış kardiyovasküler hastalık ve inme riski ile ilişkili olduğu bulundu (45).



HT' li hastalardan elde edilen sitolojik ve patolojik örnekleri analiz eden çalışmaları birleştiren yeni bir meta-analiz, papiller tiroid kanseri ile ilişkisinin düşük ila orta kalitede kanıtlara dayandığı sonucuna vardı. Papiller tiroid kanseri dışında, Hodgkin dışı primer tiroid lenfoması, genel popülasyondan yaklaşık 60 kat daha yüksek riskle HT ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tiroid lenfoma, tüm tiroid neoplazmalarının yaklaşık %5' ini oluşturur. Tiroid lenfoma tanısı, malign tiroid nodülleri için rutin olarak uygulanan cerrahiden lenfoproliferatif hastalıklar için uygun hedefe yönelik kemoterapiye kadar ilk basamak tedaviyi değiştirdiği için önemlidir (46).

### **2.2.6.3.Tedavisi:**

Çoğu bireyde subklinik hipotiroidizmin tedavi olmadan gözlenip gözlenemeyeceği tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidi ve serum tirotropin düzeyleri 10 mIU/ml veya daha yüksek olan hastalarda, bu TSH düzeyi artmış kardiyovasküler olay oranı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğundan, tedaviye başlanması önerilir (46).

Açık hipotiroidizm, tiroid hormon replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir. Tedavi edilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, hipotiroidizm için tedavi edilen hastaların miyokard enfarktüsü, felç, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm riskinin azaldığı ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir. T4 replasman dozuna dayalı optimal tedavinin amacı normal fizyolojiyi taklit etmektir (46).

İlginç bir şekilde, TSH' nin normalleşmesi ve biyokimyasal ötiroidizm her zaman algılanan yaşam kalitesinde iyileşmeye dönüşmez. Bu nedenle, bazı araştırmacılar ve klinisyenler, tiroid hormonu etkilerinin doku seviyeleri üzerindeki bazı uç noktalarının objektif olarak değerlendirilmesinin gerekliliğini öne sürmüşlerdir. Potansiyel değerlendirme belirteçleri arasında cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin, osteokalsin, kolesterol, kreatin kinaz, ferritin, N-telopeptitler ve doku plazminojen aktivatörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim, glutatyon S-transferaz ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz gibi enzimler bulunur. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli olan fizyolojik parametreler arasında kalp hızı, nabız

dalgası varış süresi, sol ventrikül fonksiyonunun eko-kardiyografik parametreleri, Aşil tendonu refleks süresi ve bazal metabolizma hızı yer alır (46).

HT için cerrahinin rolü geleneksel olarak guatr veya eşlik eden malign tiroid nodülleri nedeniyle ağrı veya kompresyon semptomları ile başvuran hastalarla sınırlıdır. Bununla birlikte, son zamanlarda, bu tür antikorların varlığı ötiroid bireylerde bile daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğundan, tiroidektominin TPOA titrelerini azaltmak için kullanılan terapötik bir yöntem olabileceği varsayılır (46).

### **2.3.TİROİD KANSERİ**

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir (45). Tiroid nodüllerinde olduğu gibi, tiroid karsinomu kadınlarda erkeklere göre 2 ila 3 kat daha sık görülür. Tiroid karsinomu kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, ölüm oranları erkeklerde daha yüksektir, çünkü muhtemelen erkekler tanı sırasında genellikle daha yaşlıdır (47).

Dört tip tiroid kanseri, tüm tiroid malignitelerinin %98'inden çoğunu oluşturur: papiller tiroid karsinomu (PTC), foliküler tiroid karsinomu (FTC); her ikisi de diferansiye tiroid karsinomudur (DTC), diferansiye olmayan (anaplastik) tiroid karsinomu (UTC) ve medüller tiroid karsinomu (MTC) olarak özetlenebilir. PTC, FTC ve UTC tiroid foliküler epitel hücrelerinden kaynaklanırken, MTC parafoliküler C hücrelerinden türer. FTC, papiller tiroid karsinomuna ait olmayan, kapsüler ve/veya vasküler invazyon bulguları olan bir tiroid foliküler epitel hücreli neoplazm olarak tanımlanır. UTC, epitelyal farklılaşma (keratin immünoreaktivitesi) kanıtı olan oldukça agresif, kötü diferansiye tiroid neoplazmı olarak tanımlanır. MTC, C hücre farklılaşması olan malign bir tiroid tümörüdür. Hemen hemen tüm MTC' ler az ya da çok kalsitonin eksprese eder ve bu da hem tanı hem de takip için kullanılabilir. Bunlarında kendi içlerinde çeşitli alt tipler bulunur. PTC'de: gizli, kapsüllü, foliküler, oksifilik, berrak hücreli, uzun hücreli, kolumnar hücreli. FTC'de: minimal invaziv, yaygın invaziv, oksifilik tip. UTC'de: dev hücreli, iğsi hücreli, epitelooid hücre ve MTC'de: klasik, kapsüllü, papiller, foliküler tip (48).

### 2.3.1. Etiyolojisi:

İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, tiroid karsinomunun bilinen tek çevresel nedenidir ve genellikle papiller karsinomdur. Çocukların tiroid bezleri, iyonlaştırıcı radyasyonun kanserojen etkisine karşı özellikle savunmasızdır. Bir çocuğun tiroid bezi, herhangi bir organın kanserine yakalanma riski en yüksek olanlardan birine sahiptir. Aslında, tiroid bezi, ikna edici kanıtlarla yaklaşık 0.10 Gy riskle bağlantılı tek organdır. Radyasyona bağlı tiroid karsinomu riski kadınlarda, bazı Yahudi popülasyonlarında ve ailesinde tiroid karsinomu öyküsü olan hastalarda daha fazladır. Gelişiminde genetik faktörlerin de önemli olduğunu düşündürmektedir. Işınlamadan sonraki 5 yıl içinde başlayarak, yılda yaklaşık % 2 oranında yeni nodüller gelişir, ışınlamadan sonraki 30 yıl içinde en yüksek insidansa ulaşır, ancak 40 yılda yüksek kalır. Yetişkinlerde tiroid karsinomu gelişme riski, ışınlamaya maruz kaldıktan sonra küçük ya da hiç yokmuş gibi görünmektedir. 1986'daki Çernobil nükleer reaktör kazasından sonra, birçok çocuk radyoaktif serbestiyonun maruz kaldıktan sonra papiller tiroid karsinomu geliştirdi. I-131 ve diğer kısa ömürlü radyoaktifler, çocuklarda, özellikle maruziyette 10 yaşından küçük olanlarda güçlü tiroid kanserojenleridir. Radyasyona bağlı papiller tiroid kanseri genellikle histolojik olarak daha agresif görünmesine ve yüksek nüks oranlarına sahip olmasına rağmen, sağkalım prognozu spontan olarak ortaya çıkan tümörlerden belirgin olarak farklı değildir. İyot eksikliği foliküler ve anaplastik tiroid karsinomu ile ilişkilidir (47).

Tiroid kanseri hastalarında çok sayıda onkogen tanımlanmıştır; bunlar arasında papiller tiroid kanseri hastalarında BRAF, RET/PTC, RAS, TRK, "sıcak" veya otonom tiroid nodüllerinde TSH-R ve G protein uyarıcı mutasyonu (Gsp) ve foliküler tiroid kanserlerinde RAS, PTEN ve PAX8/PPAR gama mutasyonları yer alır. İlginç bir şekilde, RET/PTC mutasyonları çoğunlukla çocukluk çağındaki papiller tiroid kanserlerinde ve radyasyona maruz kaldıktan sonra ortaya çıkarken, diğer papiller tiroid kanserli hastalarda BRAF mutasyonu en yaygın olanıdır (yaklaşık %45). BRAF mutasyonları ayrıca uzun hücreli, zayıf farklılaşmış ve farklılaşmamış tiroid kanserinde de bulunur. Somatik P53 mutasyonları neredeyse yalnızca anaplastik tiroid kanserlerinde ve tiroid kanseri hücre yaşamlarında ortaya çıkar (49).

### 2.3.2. Tiroid Kanseri Evrelemesi:

Diferansiye tiroid kanseri olan hastaların %50 kadarında primer tümör boyutuna rağmen servikal lenf nodu tutulumu olacaktır. Lenf nodu metastazı, anormal lenf nodlarında ultrason eşliğinde İİAB ve/veya hastalık yönetimini değiştirecekse iğne yıkamasında tiroglobulin ölçümü ile doğrulanabilir. Bu sonuçlar daha sonra kanserin derecesini evrelemek için kullanılır (50).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC), tiroid kanseri evrelemesini Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre belirlemektedir (50).

**Tablo 1:** Tümör tipine göre tiroid kanserinin TNM evreleri

<p><b>&lt;45 yaş hastalarda papiller ve foliküler kanser</b></p> <p>Evre I: papiller karsinom tiroid bezine lokalize Evre II: uzağa yayılmış papiller karsinom</p> <p><b>≥45 yaş hastalarda papiller ve foliküler kanser</b></p> <p>Evre I: papiller karsinom tiroid bezine lokalize Evre II: &gt;2 cm ancak ≤4 cm olan ve tiroid bezi ile sınırlı tümör Evre III: &gt;4 cm olan ve tiroidle sınırlı veya minimal ekstratiroid yayılımı veya pretrakeal, paratrakeal ile sınırlı pozitif lenf nodları olan tümör, veya prelaringeal / delphian düğümleri Evre IV: tiroid kapsülünün ötesinde boynun yumuşak dokularına, servikal lenf nodu metastazlarına veya uzak metastazlara uzanma; akciğerler ve kemik en sık yayılma bölgeleridir.</p> <p><b>Medüller tiroid kanseri</b></p> <p>Evre 0: ileri biyokimyasal tarama ile tespit edilen klinik olarak gizli hastalık Evre I: tümör &lt;2 cm Evre II: tümör &gt;2 cm ancak metastaz olmadan ≤4 cm veya minimal ekstratiroid ekstansiyonu ile &gt;4 cm Evre III: pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal / delphian lenf nodları ile sınırlı metastazı olan herhangi bir boyutta tümör Evre IVA: Lenf nodu metastazı olsun veya olmasın orta derecede ilerlemiş [T4a için], ancak uzak metastazı olmayan Evre IVB: lenf nodu metastazı olan veya olmayan çok ilerlemiş, ancak uzak metastaz yok Evre IVC: uzak metastaz</p> <p><b>Anaplastik tiroid kanseri</b></p> <p>Tüm hastaların evre IV hastalık taşıdığı kabul edilir (50).</p>
---

### 2.3.3. Tedavisi:

Tiroid kanseri görülme sıklığı son yıllarda artmaktadır. Bu artışın insidansta gerçek bir artışı mı yoksa subklinik hastalığın erken keşfini mi temsil ettiği bir tartışma konusudur. Subklinik hastalıkların erken tanıları da tüm dünyada daha yaygın hale gelmektedir. Bu artış, tiroid kanserinin tedavisinde önemli bir ilgi yaratmaktadır (51).

Tiroid kanseri teşhisi konulduktan sonra, hastanın prognozunu ve tedavi seyrini değiştirebileceği için ameliyat öncesi evreleme ve görüntüleme yapmak önemlidir. Olası metastazı tanımlamaya yardımcı olmak için malignite nedeniyle tiroidektomi yapılan tüm hastalara kontralateral lob ve servikal lenf düğümleri için preoperatif bir boyun ultrasonu önerilir; bununla birlikte, boyun ultrasonları ameliyat sırasında bulunan lenf düğümlerinin sadece % 50'sini tanımlar (50).

Standart tedavi seçenekleri, kanserin türüne ve evresine bağlı olarak değişir. Tiroid kanserinin tedavi seçenekleri ile ilgili olarak çeşitli onkoloji kuruluşlarından farklı kılavuzlar mevcuttur.

**Tablo 2: Tiroid Kanseri için NCI Tedavi Önerileri**

<p><b>Evre I ve II papiller ve foliküler tiroid kanseri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Total tiroidektomi (tümör <math>\geq 1</math> cm)</li><li>• Lobektomi (tümör <math>&lt; 1</math> cm)</li></ul> <p><b>Evre III papiller ve foliküler tiroid kanseri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Total tiroidektomi ve ilgili lenf düğümlerinin veya ekstratiroid hastalığının diğer bölgelerinin çıkarılması</li><li>• Total tiroidektomi sonrası tümör bu izotopun tutulumunu gösteriyorsa ablasyon</li><li>• I-131 alımı minimum ise harici ışın radyasyon tedavisi</li></ul> <p><b>Evre IV papiller ve foliküler tiroid kanseri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• I-131 izotopun alımını gösteren metastazlara, I-131' lik terapötik dozlarla ablasyon yapılabilir.</li><li>• I-131' e yanıt vermeyen lokalize lezyonları olan hastalar için dış ışın radyasyon tedavisi</li><li>• Sınırlı metastazların, özellikle semptomatik metastazların rezeksiyonu, tümörün I-131 tutulumu olmadığı durumlarda düşünülmelidir</li><li>• Tiroksin ile tiroid uyarıcı hormon baskılanması da I-131' e duyarlı olmayan birçok lezyonda etkilidir</li></ul> <p><b>Medüller tiroid kanseri</b></p>
--

- Lokalize: total tiroidektomi ve ardından tekrarlayan tümörler için eksternal ışın radyasyon tedavisi
- Metastatik: palyatif kemoterapi

#### **Anaplastik tiroid kanseri**

- Cerrahi; gerekirse trakeostomi, lokal alanla sınırlı ise total tiroidektomi
- Tümör cerrahi olarak eksize edilemezse dış ışın radyasyon tedavisi
- Kemoterapi; radyasyon duyarlılaştırıcı olarak doksorubisin ve sisplatin; I-131 terapisine yanıt vermiyor (50).

Her ne kadar çoğu PTC ve özellikle gizli PTC'ler iyi huylu bir şekilde davranırsa ve hastalar genellikle tiroidektomi ile tedavi edilse de, bazı PTC'ler hastanın ölümüne neden olur. AMES/AGES/EROTC/De Groot/MACIS/TNM ve diğer sistemler dahil olmak üzere tümör davranışını tahmin etmek için çok sayıda postoperatif sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemlerinin hemen hemen hepsi tümörlerin yaşını ve evresini içerir, ancak AMES (yaş, metastazlar, yayılım ve boyut) ve AGES (yaş, derece, yayılım ve boyut) nodüler metastazları davranışın öngörücüsü olarak dahil etmezken, DeGroot ve TNM sistemleri dahil eder. Ancak bu sınıflandırma sistemleri ameliyat öncesinde çok yararlı değildir, çünkü lokal invazyonun varlığı, nodüler metastazlar, multifokalite, tümör ayrışması genellikle tiroid ameliyatından sonra bilinir. Tiroid ameliyatının ve nodüler diseksiyonun optimal sonuç için kapsamı da şu anda herkes tarafından tam olarak kabul edilmemektedir. Hem düşük riskli (%14'e karşı %2) hem de yüksek riskli (%45-20) hastalarda bilateral tiroid rezeksiyonundan sonra tekrarlayan tiroid kanserinin ortaya çıkma olasılığının daha düşük olduğunu bilinmektedir (49).

PTMC, kanserin çok erken evresine ait olan ve gizli PTC olarak da bilinen, tümör çapı 1 cm' den fazla olmayan PTC'yi ifade eder (45). Mikropapiller tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %40-60'ında lenf nodu metastazlarının bulunduğunu belgelendi. Elle muayene ile tespit edilen ve sonografik olarak tanımlanan lenf nodu metastazları (ancak 2 mm' den küçük mikrometastazlar hariç) daha kötü nüksüz ve genel sağ kalımla ilişkilidir. Lenf nodu metastazlarının sıklığı papiller, foliküler ve Hurthle hücreli tiroid kanseri olan hastalarda hem ilk operasyonda hem de uzun vadeli takipte farklılık gösterir. Bu nedenle, bu tümörlere sahip hastalarda ameliyat sırasında farklı bir cerrahi yaklaşım gereklidir. Profilaktik nod diseksiyonu Hurthle hücreli

kanser hastaları için endikedir çünkü bu tür tümörler genellikle radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermemektedir. Papiller tiroid kanser için bazı uzmanlar profilaktik merkezi boyun diseksiyonlarını savunuyor diğerleri ise bunu yapmamaktadır (49).

#### **2.3.4. Papiller Tiroid Kanseri**

Papiller tiroid kanseri (PTC) en sık görülen endokrin malignitedir ve tüm tiroid kanserlerinin %85-90' ını oluşturur ve insidansı son yıllarda küresel olarak artmaya devam etmektedir. Bu kanser, en yaygın olanları konvansiyonel PTC (CPTC), foliküler varyant PTC (FVPTC) ve uzun hücreli PTC (TCPTC) olmak üzere çeşitli histolojik varyantlardan oluşur ve bunlar toplu olarak PTC' lerin büyük çoğunluğunu oluşturur. CPTC, papiller mimari ve nükleer genişleme, kalabalıklaşma, temizleme ve nükleer olukların oluşumuna ve aşırı durumlarda nükleer psödoinklüzyonlara neden olan düzensiz nükleer konturların karakteristik nükleer özellikleri ile karakterize edilen klasik bir PTC varyantıdır. FVPTC, klasik PTC'nin nükleer özellikleri ve foliküler hücre büyüme paternleri ile karakterize edilen benzersiz bir PTC varyantı olarak yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. TCPTC, ağırlıklı olarak genişliklerinin en az üç katı yüksekliğe sahip uzun boylu hücrelerden, eozinofilik sitoplazmadan ve bazal yönelimli çekirdeklerden oluşur. Bu üç PTC varyantı resmi olarak Dünya Sağlık Örgütü Tümör Sınıflamasına dahil edildi (52).

Papiller tiroid kanseri olan hastalar için çeşitli risk sınıflandırma sistemleri bulunmaktadır. AGES Sınıflandırma sistemi: Yaş, tümör derecesi, ekstratiroidal invazyon, tümör boyutu; AMES Sınıflandırma sistemi: Yaş, metastazlar, ekstratiroidal invazyon, tümör boyutu; DeGroot Sınıfı: Nodüler metastazlar (servikal), uzak metastazlar, ekstratiroidal invazyon; EORTC: Cinsiyet, histolojik tip, ekstratiroidal invazyon, uzak metastazlar; MACIS: Uzak metastazlar, yaş, rezeksiyonun tamamlanmışlığı, ekstratiroidal invazyon, tümör boyutu; Mazzaferri Gösterge Sistemi: Tümör boyutu, servikal nod durumu, çoklu tümörler (> üç), ekstratiroidal invazyon, uzak metastazlar; SAG: Cinsiyet, yaş, tümör derecesi (vasküler invazyon, nükleer atipi veya nekroz); TNM: Birincil tümör boyutu, lenf nodu durumu, uzak metastazlar prognostik faktörleri içerir (53).

#### **2.3.4.1. Etiyolojisi:**

PTC' nin %98'inden fazlasında varsayılan kanser sürücü mutasyonları tanımlandı ve hastaların klinik yönetiminde hala mevcut olan klinik belirsizlikleri gidermek için moleküler alt tiplere göre yeni bir PTC sınıflandırması önerilmiştir. Ek olarak, prognostik tabakalaşma sistemleri, hastaların evrelemesini iyileştirmek ve tek bir hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmış bir klinik yaklaşım seçebilmek amacıyla son on yılda derinden değiştirilmiştir (54).

Papiller karsinomlar, BRAF ve RAS genlerinin nokta mutasyonlarının yanı sıra RET/PTC ve TRK yeniden düzenlemelerini taşır ve bunların tümü mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive edebilir. Birbirini dışlayan bu mutasyonlar, papiller tiroid karsinomlarının %70' inden fazlasında bulunur. Papiller karsinomada; BRAF mutasyonu %40-45, RET/PTC %10-20, RAS %10-20, TRK <%5 olduğu görülmüştür (55).

#### **2.3.4.2. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu:**

PTC' nin prognozu farklı histolojik varyantlara göre değişir. PTC varyantına özgü riski göz önünde bulundurarak bireyselleştirilmiş yönetim, PTC için önemli bir tedavi stratejisidir, ancak bu uygulama, PTC varyantlarının, özellikle de majör varyantların ayırıcı klinikopatolojik riski ve prognostik paternleri ile ilgili mevcut sağlam veri eksikliği nedeniyle sıklıkla engellenmektedir. Bunun bir istisnası, nadir de olsa, PTC'lerin küçük bir yüzdesini oluşturan; invazyon, metastaz ve nüks gibi nispeten agresif davranışlara sahip bir varyant olarak iyi bilinen TCPTC' dir. Bu nedenle TCPTC' nin daha agresif bir şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir. Buna karşılık, iki varyant arasında prognostik riskte bir ayırım yapılmadığından, çok daha yaygın CPTC ve FVPTC' nin farklı tedavileri için varyant tabanlı bir öneri yapılmadı. Her ne kadar bu iki PTC varyantı muhtemelen farklı davranırsa da, şu anda ikisinin farklı şekilde tedavi edilip edilmeyeceği konusunda bir öneride bulunulamaz (52).

PTC de genel olarak prognoz, özellikle 45 yaşın altındaki hastalarda %90' ın üzerinde uzun vadeli sağ kalım oranları ile mükemmeldir. Uzak metastazlar yaşlılıkla birlikte sağ kalım üzerinde en güçlü etkiye sahiptir. Uzak metastazlar nadirdir, buna karşın lenf nodu metastazları (LNM) çok yaygın bir bulgudur. Birincil LNM, yetişkin hastaların yaklaşık %30-40' ında mevcuttur ve lenf düğümlerinin mikroskopik



tutulumu vakaların %80-90' ına kadar varmaktadır. LNM' nin prognoz üzerindeki etkisi ve optimal yönetimi tartışmalıdır. Çoğu araştırmacı, servikal LNM' nin hastalığın bölgesel tekrarıyla ilişkili olduğunu, ancak sağ kalımla ilişkili olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar, modifiye radikal boyun diseksiyonunun sağ kalımı iyileştirdiğini savunur. Ayrıca 1 cm'den büyük tümörleri olan hastalarda merkezi nod diseksiyonunun yapılması gerektiği önerilir. Dahası, mikroskopik LNM' nin radyoyodin ablasyonu ile yok edilebileceğine inanılmaktadır. PTC' nin tedavi edilme şansı çoğu kanser türünden daha iyi olsa da, sık lenf nodu nüksü yaşayan genç hastalar için yine de sıkıntı verici bir hastalıktır. Bu tür tekrarlayan nüksetmeler, kalan kanserin farkında olmak ve bir nüksetmenin daha sürekli acısı çok moral bozucu olabilir. Başlangıçta daha agresif bir tedavi, tekrarlamayı önlemede ve ayrıca sağkalımı iyileştirmede daha yüksek bir olasılığa sahip olabilir. Her bir hasta için mümkün olan en iyi tedaviyi seçmek amacıyla tanı anında daha fazla çaba harcamak kritik öneme sahiptir. Buna göre, tekrarlayan kanser için yüksek risk taşıyan hastalar daha yoğun takip ile birleştirilmiş profilaktik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Şu anda, her bir hastanın tanı anında prognozunu tahmin etmek için çeşitli risk sınıflandırma yöntemleri oluşturulur, TNM sınıflandırması tiroid kanseri için en yaygın kullanılan prognostik puanlama sistemidir. Ancak düşük riskli kabul edilen

kişilerde bile agresif bir hastalık ortaya çıkabilir (56).

#### **2.3.4.3. Tedavisi:**

PTC' li hastaların ameliyattan sonra 3 ila 6 ay ve 12 ay sonra ve sonrasında yıllık olarak değerlendirilmesi önerilir. Takip klinik değerlendirme, servikal ultrason ve serum tiroglobulin, tiroglobulin antikörleri ve TSH' ın (devam eden yeterli baskılanmayı sağlamak için) izlenmesinden oluşur. Serum tiroglobulin, yalnızca tiroglobulin antikörleri düşükse bir tümör belirteci olarak yorumlanabilir ve serum tiroglobulin, tüm normal tiroid foliküler hücreleri çıkarıldığında / ablasyona uğradığında ve TSH 30 mU/L'den fazla olduğunda ("uyarılmış serum tiroglobulin" seviyesi) maksimum duyarlılığa sahiptir. UCSF' de, hasta total/neredeyse total tiroidektomi geçirmediği sürece tiroid kalıntısı RAI ablasyonu ve tüm vücut RAI taramaları yapılmaz. Planlanırsa, ilk RAI tedavisi ve tanı taramaları ameliyattan

yaklaşık 6 ila 12 hafta sonra yapılır ve sonraki randevular bu bulgulara göre belirlenir, genellikle bundan sonra yıllık olarak yapılır. Bir RAI taraması tekrarlayan/kalıcı hastalık için negatif olduğunda ve uyarılmış serum tiroglobulin 2 g/mL'den az olduğunda, başka rutin RAI taraması yapılmaz. Bu noktada yıllık takip, klinik değerlendirme, servikal ultrason ve TSH ve serum tiroglobulin (tiroglobulin antikoruyla) izleme ile 5 yıl boyunca devam eder, bu noktada tiroglobulin 2 g/ mL'nin altında kalırsa ve bugüne kadar herhangi bir nüks görülmediyse servikal ultrason daha az sıklıkta yapılabilir. Klinik ve laboratuvar takibi ömür boyu sürer. Tekrarlama meydana gelirse, takip ve sonraki testler için zaman çizelgesi orijinal, daha sıkı programına geri döner (53).

Birinci basamak cerrahi tedavinin dışında, PTC' li hastalar için adjuvan tedavi seçenekleri, tiroid foliküler hücrelerinin belirli özelliklerine dayandıkları için diğer epitel malignitelerin tedavisinden farklıdır. TSH' in tiroid hormonu baskılanmasının rolü ve iyi farklılaşmış tiroid kanseri hücrelerinde Na/I simporter işlevi, RAI' nin özel tedavisi için kullanılır. Ancak, bazı PTC hücreleri bu özel proteinlerin ifadesini ve/veya işlevini kaybedecek ve bu da PTC için bu geleneksel adjuvan tedavileri daha az etkili veya hatta etkisiz hale getirecektir. Kötü huylu tiroid foliküler hücrelerinin bu dediferansiasyonu, yeniden farklılaştırıcı ajanlar veya gen terapisi gibi çeşitli yeni tedavi seçenekleriyle ele alınmaktadır. En azından in vitro tiroid foliküler hücrelerinde değerlendirilen yeniden farklılaştırıcı ajanlar arasında retinoidler, aromatik yağ asitleri, peroksizom proliferatör aktiveli reseptör gama agonistleri, histon deasetilaz inhibitörleri, resveratrol (polifenol) ve 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri yer almaktadır. Çoğu çalışma in vitro devam etse de, UCSF dahil olmak üzere birçok merkez in vivo çalışmalara geçiş yapmaktadır. Şu anda klinik çalışmalarda rosiglitazon ve valproik asit değerlendirilmektedir ve geleneksel tedaviye yanıt vermeyen PTC' li hastalar için bir klinik çalışmada kullanılmaktadır. Gen terapisi, umut verici olmasına rağmen, geliştirmenin deneysel aşamasında kalmaya devam etmektedir (53).

### **2.3.5. Foliküler Tiroid Kanseri**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Endokrin Organ Tümörleri Sınıflaması' nın ilgili bölümünde foliküler tiroid karsinomu (FTC), 'Foliküler hücre farklılaşması gösteren

ve papiller tiroid karsinomunun tanısal nükleer özelliklerine sahip olmayan malign epitelyal tümör' (PTC) olarak tanımlanır (57). Foliküler tiroid karsinomu (FTC), papiller tiroid karsinomundan sonra en sık görülen ikinci tiroid malignitesidir, tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %10' unu oluşturur. Foliküler karsinom terimi başlangıçta, bu malignitenin sergilediği papilla içermeyen küçük foliküllerden oluşan mikroskobik foliküler model nedeniyle kullanıldı. FTC, endemik guatr bölgelerinde daha sık görülür. Bildirildiğine göre, Afrikalı Amerikalılarda Asyalılar veya Kafkasyalılardan daha yaygındır. FTC' li bireyler için kadın-erkek oranı 3.3:1.0'dır ve FTC en sık 45-49 yaş ve 60-70 yaş arasındaki hastalarda görülür. Bazı uzmanlar FTC' nin foliküler adenomlardan kaynaklandığını öne sürmektedir (58).

Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserleri, C hücre kaynaklı (medüller) tiroid kanserleriyle aynı progenitör hücrelerden kaynaklanır; ancak moleküler profil, patofizyoloji, biyolojik davranış, morfoloji ve klinik sunum açısından farklılık gösterir (59).

#### **2.3.5.1. Foliküler Tiroid Kanseri Belirti ve Bulguları:**

Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanseri hastalarının çoğunluğu asemptomatiktir, ancak hastalık; hasta veya muayene eden bir doktor tarafından tesadüfen teşhis edilebilir veya elle muayene edilen bir boyun bulgusu olarak keşfedilebilir. Son yıllarda, birçok vaka karotis arterinin ultrasonografi incelemeleri, boyun veya göğüs BT taramaları veya diğer ilgisiz tıbbi sorunlar için yapılan PET taramaları sonrasında tesadüfen teşhis edilmiştir. Son birkaç on yılda artan insidans, gerçek bir artıştan ziyade klinik olarak önemsiz hastalığın aşırı teşhisi ile açıklanmaktadır (59).

#### **2.3.5.2. Etiyolojisi:**

Radyasyon maruziyeti neredeyse tekdüze bir şekilde papiller tiroid kanserine neden olur ancak foliküler tiroid kanserine neden olmaz ve iyot eksikliği foliküler tiroid kanseri riskiyle ilişkilidir ancak papiller tiroid kanseri riskiyle ilişkili değildir (60).

Foliküler karsinomların ya RAS mutasyonlarını ya da PAX8/PPAR $\gamma$  yeniden düzenlemeyi barındırdığı bilinmektedir. Bu mutasyonlar ayrıca birbirini dışlar ve

foliküler karsinomların %70 ila %75' inde tanımlanır. Foliküler Karsinomda; RAS mutasyonları %40-50, PAX8/PPAR $\gamma$  %30-35, PIK3CA <%10, PTEN <%10 olarak görülmektedir (55).

### **2.3.5.3. Foliküler Tiroid Kanseri Prognuzu:**

Foliküler tiroid kanseri, lenfatikler yoluyla yayılan papiller tiroid kanserinin aksine, esas olarak vasküler invazyon yoluyla metastaz yapabildiği için daha agresiftir. Vasküler yayılma yeteneği, foliküler tiroid kanserinin daha sıklıkla boyun dışında uzak metastazla ortaya çıktığı anlamına gelir. Uzak metastazın en yaygın yeri; hem papiller hem de foliküler tiroid kanserinde akciğerdir. Ancak, papiller tiroid kanseri olan hastaların %2-3' üne kıyasla foliküler tiroid kanseri olan hastaların %11' inde ilk başvuruda akciğerlerin ötesinde metastazlar vardır. Başvuru anında uzak metastaz, herhangi bir tiroid kanseri türündeki hastalar için daha kötü bir sağ kalım sağlar. Bu nedenle, foliküler kanserli hastalar papiller kanserli hastalara kıyasla genel olarak daha kötü bir sağkalım oranına sahiptir ve bu da foliküler kanser hakkında daha iyi bir anlayışı önemli bir araştırma konusu haline getirir (60).

### **2.3.5.4. Tedavisi:**

Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserinin yönetimi son birkaç on yılda önemli ölçüde değişmiştir. Moleküler teknoloji, görüntüleme yöntemleri, cerrahi mikrodiseksiyon ve metastatik hastalığın tedavisi için tirozin kinaz inhibitörlerinin ortaya çıkmasıyla önemli ilerlemeler kaydedildi. Bu gelişmeler, etkili tanı ve tedavide daha erken ve daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. Ancak, foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserinden kaynaklanan hastalığa özgü ölüm oranı neredeyse hiç değişmedi (59).

FTC için birincil tedavi; tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılmasıdır. Bu hedefin ötesinde yapılan geniş bilateral cerrahi ek fayda sağlamayabilir ancak adjuvan tedaviyi ve takibi kolaylaştırabilir. Ameliyat sonrası levotiroksin tedavisi neredeyse evrensel olarak kullanılır ve tekrarlama riski yüksek olduğu düşünülen hastalar radyoaktif kalıntı ablasyonundan fayda görebilir. Metastatik hastalığın tedavisi ameliyat, radyoaktif ve harici seçilmiş vakalarda ışın radyasyonu ve kemoterapiyi içerir. Metastatik hastalığı olan hastalar için prognosis ihtiyatlıdır ancak diğer hastaların

çoğu PTC' dekine benzer iyi sonuçlara sahiptir. Oksifilik olmayan FTC için, ilk metastazlar dışındaki yüksek riskli özellikler arasında ileri yaş, lokal olarak yaygın hastalık ve belirgin anjiyo invazyonun varlığı bulunur. Oksifilik FTC' de DNA aneuploidisi de önemlidir. Takip, birincil tedaviden sonraki ilk 5 yıl boyunca yoğun olmalıdır ve her hastanın hastalık ilerlemesi riskine göre uyarlanması gerekir. Tekrarlama riski düşük olan hastalar için (genç, küçük lezyonlar, minimal invaziv tümör), serum tiroglobulin ölçümleri büyük ölçüde yeterli olabilirken, serum tiroglobulin seviyeleri yüksek olan daha yüksek riskli hastalar ve önemli titrelerde interferans yapan anti-tiroglobulin otoantikörleri olan hastaların periyodik tanısal radyoyodin taramasından geçmesi gerekebilir (61).

### **2.3.6. Hurtle Hücreli Kanserler**

Onkositik hücreli foliküler tiroid karsinomu olarak da bilinir, tiroid malignitelerinin %3-4' ünü oluşturan nadir bir invaziv tiroid malignitesidir (62). Hurthle hücresi terimi, onkositik sitolojiye sahip foliküler kaynaklı epitel hücrelerini tanımlamak için kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Hurthle hücresi yerine onkositik veya onkosit terimini tercih etmektedir. Papiller tiroid kanseri (PTC) ve foliküler tiroid kanserinin (FTC) onkositik varyantları, konvansiyonel muadillerinin tipik moleküler özelliklerine sahiptir ve aşama aşama benzer prognozlara sahiptir. Bununla birlikte, iyotu konsantre etme konusunda daha az yetenek gösterirler ve bu nedenle radyoaktif iyot tedavisine daha az yanıt verirler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ayrıca HC adenomu (HCA) ve HC karsinomu (HCC) sırasıyla FA ve foliküler hücreli karsinomun onkositik varyantları olarak sınıflandırır. Buna rağmen, HCC, PTC ve FTC ile karşılaştırıldığında, farklı genetik profili ve klinik olarak daha agresif davranışı nedeniyle birçok kişi tarafından belirgin şekilde ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir (63).

Bir onkosit, çok sayıda mitokondri içeren asidofilik bir sitoplazmaya sahip bir epitel hücresidir. Böbrek, tükürük bezleri ve paratiroidlerin yanı sıra tiroid bezi de dahil olmak üzere vücudun her yerinde bulunurlar. Daha spesifik olarak, HC, farklı hücre sınırlarına, bol miktarda eozinofilik ince granüler sitoplazmaya, büyük bir hiperkromatik yuvarlak ila oval çekirdeğe ve belirgin bir nükleolusa sahip büyük (10-15  $\mu$ ), poligonal bir hücredir. Sitoplazmada hücrenin boyutuna ve lekelenme

özelliklerine katkıda bulunan çok sayıda mitokondri vardır. HC' lerdeki gerçek sitoplazma miktarı değişebilse de, genellikle düşük bir nükleer-sitoplazma oranı üretmek için yeterlidir. Ultrastrüktürel olarak, elektron mikroskobu ile görüntülendiğinde, mitokondri genellikle diğer organellerin neredeyse dışlanmasına neden olacak şekilde sitoplazmayı dolduruyor gibi görünmektedir. HC' ler 5.000' e kadar mitokondri içerirken, tipik bir eozinofil ~30 içerebilir. Mitokondri genellikle filamentli inklüzyonların yanı sıra yoğun çekirdek granülleri gösterir. Mitokondri birikiminin, mitokondriyal enzimleri kodlayan mitokondriyal DNA' daki değişikliklerin bir sonucu olduğu ve çekirdek tarafından kodlanan transkripsiyon faktörlerinin uyarılması yoluyla çoğalmaya yol açtığı bildirilmiştir (63).

Tiroiddeki tüm onkositik hücreler gerçek HC' ler değildir. HC olmayan onkositik foliküler hücreler, gerçek HC' lerin granüler sitoplazmasının aksine, genellikle granüler olmayan eozinofilik sitoplazma içerir. Normal bir foliküler hücreden biraz daha büyüktürler ve genellikle nodüler guatlardan ve baskın hiperplastik veya adenomatöz nodüllerden kaynaklanan İİAB sonuçlarında görülürler. Onkosit benzeri lezyonlar, bol miktarda mitokondri yerine, lizozom, düz endoplazmik retikulum (ER) ve nörosekretuar granül birikimine veya bunların bir kombinasyonuna sahip olabilir ve bu da derin eozinofilik boyama özelliklerine neden olabilir (63).

#### **2.3.6.1. Etiyolojisi:**

HCC, hem nükleer DNA' da hem de mtDNA' da sinyal yollarını ve mitokondriyal fonksiyonları içeren değişiklikler gösterir. Moleküler bazlı, kişiselleştirilmiş tıp için moleküler özelliklerin biyolojik anlamının daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (64).

#### **2.3.6.2. Hurtle Hücreli Kanser Prognozu:**

HCC' nin hemen hemen tüm yönleri konusunda tartışmalar vardır: tanısı, patolojik sınıflandırması, evrelemesi, tedavisi ve prognozu. HCC' nin prognozunun düşük malign potansiyele sahip olduğu belirtilir. Spektrumun diğer ucunda, HCC, histopatolojik olarak iyi huylu görünse bile agresif bir tümör olarak tanımlanır. HCC' yi doğrudan HCC olmayanla karşılaştıran ve 2 histolojik tip arasındaki prognozun benzer olduğunu bulan raporlar vardır (62).

HCC kadınlarda daha sık görülür ve ekilenen yaş aralığı 54-62 yaşdır. Bugüne kadar, radyasyona maruz kalma ile herhangi bir ilişki bildirilmemiştir. Hurthle hücreli tümörler arasındaki malignite göstergeleri arasında erkek, tümör boyutu >4 cm, tümörün yaygın invaziv olduğu durumlarda, dörtten fazla anjiyoinvazyon odağında, USC  $\geq 3$ , ileri yaş (HCC 51.8 yaş, Hurthle hücreli adenom 43.1) bulunur. Daha sonra Hurthle hücreli tümörlerin cerrahi endikasyonları USC  $\geq 3$ , tümör boyutu >4 cm ve tiroglobulin >500 ng/dL (negatif anti-tiroglobulin-antikor ile) olarak bildirilmektedir (64).

Tiroglobulin üretimi duruma göre değişir. Hem yüksek tiroglobulin üretimi (>500 ng/dL) hem de daha az aktif foliküler hücreleri yansıtan sınırlı üretim bildirilmiştir. Artmış tiroglobulin seviyesi, tiroidektomi sonrası nüks için bir biyobelirteçtir; bununla birlikte, bazı tekrarlayan HCC vakaları tespit edilemeyen tiroglobulin seviyelerine sahiptir. Tiroglobulin düzeyleri ile klinik takip vakaya bağlı olarak karar verilmelidir (64).

Ultrason ile preoperatif tanı zordur. Ultrasonlarda, HCC ağırlıklı olarak hipoekoik lezyonlardan hiperekoik lezyonlara kadar bir dizi sonografik görünüm gösterir ve hiçbir preoperatif özellik HCC'yi adenomdan ayırt edemez. Operasyondan önce HCC'yi tahmin etmek için çeşitli girişimlerde bulundu. Ito ve arkadaşları, tiroid nodüllerini, ultrason sınıfları (USC) olarak adlandırılan, sınıf 2 ila 5 için 0.5'lik ara adımlarla 1'den 5'e kadar sınıflara sınıflandırdı. USC2, yuvarlak ve kistik bir nodül / izoekoik katı nodüle (adenomatöz bir nodül veya foliküler adenom) sahip olarak tanımlanır. USC3, yuvarlak, hipoekoik katı bir nodül olarak tanımlanır; foliküler adenom, adenomatöz nodül veya muhtemelen karsinom. USC4, düzensiz bir sınırlı olan veya psammoma kalsifikasyonlarının varlığı olan katı bir nodüldür, bir karsinom. USC, HCC insidansı ile ilişkili olmasa da, ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAB) ile onkositik hücreli tümör teşhisi konan hastalar arasında, bu tür hastaların USC3 veya daha fazla olduğunda malignite gösterme olasılığı daha yüksektir (64).

### **2.3.6.3. Tedavisi:**

HCC'li hastalar için seçilen tedavide büyük bir değişkenlik vardır. Kısmi veya tam tiroidektomiden tek başına cerrahi uygulanır ve bazı hastalara boyun diseksiyonu ve cerrahi sonrası RAI tedavisi de uygulanır. Baş ve boyun radyasyonu, ailevi tiroid

karsinomu, ETE veya lenf nodu metastazı olmadan 1 ila 4 cm arasında tek odaklı HCC' yi ortaya çıkaran bir lobektomi terapötik olarak kabul edilebilir. 4 cm' den büyük tüm HCC' ler için total tiroidektomi önerilir. Total veya parsiyel tiroidektomi sonrası sonuçlar tartışmalıdır, ancak bazı çalışmalar total tiroidektomi geçiren hastalar için daha iyi kansere özgü sağkalım bildirdi (65).

HCC tedavisiyle ilgili bir diğer tartışma noktası da ameliyat sonrası RAI tedavisinin uygulanıp uygulanmayacağıdır. Besic ve arkadaşları, HCC' li hastalarda RAI' nin yararlılığını araştırmış ve metastatik veya tekrarlayan HCC' nin hastaların %69' unda RAI tutulumu gösterdiğini; bunun sonucunda RAI kullanımını önerdiklerini belirttiler. Buna karşılık, Jillard ve arkadaşları, HCC' de RAI üzerine yaptıkları çalışmada, mevcut kılavuzların HCC için RAI' nin etkinliği açısından tutarsız olduğu sonucuna vardılar. RAI tedavisinin iyileşmiş ortalama sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Ancak, RAI tedavisi ile hastalığa özgü sağ kalım arasında bir ilişki bulunmamaktadır; bunun muhtemel nedeni HCC ile ilişkili az sayıda ölüm olmasıdır. RAI tedavisi, total tiroidektomi sonrası adjuvan tedavi için yaygın olarak kullanılır ve tiroglobulin düzeyinin izlenmesi ve/veya RAI tüm vücut taramasının uygulanması yoluyla tümörün kalıcılığı veya tekrarlama şüphesini ortadan kaldırır (65).

### **2.3.7. Medüller Kanserler**

Medüller tiroid karsinomu (MTC), kalsitonin üreten parafoliküler veya C hücrelerinden kaynaklanır ve tüm tiroid kanserlerinin %5-10' unu oluşturur (66).

#### **2.3.7.1. Etiyolojisi:**

MTC, vakaların yaklaşık %25' inde kalıtsaldır. Bir hastada bir MTC' nin keşfinin çeşitli etkileri vardır: hastalık kapsamı değerlendirilmeli, feokromasitoma ve hiperparatiroidizm için taranmalı ve MTC' nin sporadik mi yoksa kalıtsal mı olduğu RET proto-onkogeninin doğrudan analizi ile belirlenmelidir (66).

Sporadik MTC, bu tümörün en yaygın şeklidir: MTC' lerin %65 ila %75'i (67). Ailesel MTC (non-multipl endokrin neoplazi [MEN]) ve MEN 2 (A ve B) MTC' nin kalıtsal formlarını oluşturur. Kalıtsal MTC, neredeyse %100 penetrasyon ile otozomal dominant bir paternde kalıtılır. Bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlayan



RET proto-onkogenindeki bir germ hattı mutasyonu, bireyleri MTC geliştirmeye yatkın hale getirir. RET germ hattı mutasyonlarının taranması, MTC gelişme riski taşıyan hastaların erken ve doğru teşhisine olanak sağlar (68).

Tümörlerin yaklaşık %75' inde tümör hücreleri arasında amiloid birikintileri görülür. Tüm MTC' lerde kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) için pozitif immünohistokimyasal boyanma vardır. Mikst MTC' ler nadirdir ve C hücreli ve foliküler özellikleri birleştirir (66).

### **2.3.7.2. Medüller Kanser Prognozu:**

Hem merkezi hem de latero-servikal lenf nodlarına metastatik yayılım benzer sıklıkta meydana gelir; lenf nodu metastazı, MTC' si çapı 1 cm' den az olan hastaların %20-30' unda, tümörü 1-4 cm çapında olan hastaların %50' sinden fazlasında ve tümörü 4 cm' den büyük olan hastaların %90' ında bulunur. Boyun dışındaki metastazlar karaciğerde, akciğerlerde, kemiklerde ve daha az sıklıkla beyinde ve deride ortaya çıkabilir. Uzak metastazlar genellikle tutulan organlarda yaygın ve çok sayıdadır ve genellikle birden fazla organı etkiler (66).

### **2.3.7.3. Tedavisi:**

Hem kalıtsal hem de sporadik MTC formlarının birincil tedavisi total tiroidektomi ve boyunda bulunan tüm neoplastik dokunun çıkarılmasıdır. Birçok çalışma, MTC' li hastalarda sağ kalımın başlangıçtaki cerrahi prosedürün yeterliliğine bağlı olduğunu gösterir (69).

Ameliyattan önce, şüpheli MTC' si olan tüm hastalar evreleme çalışmasından geçmelidir. Ameliyat öncesi değerlendirmenin amacı hastalığın yaygınlığını tanımlamak ve kalıtsal formlarda hiperparatiroidizm, feokromositoma veya her ikisinin de eşlik eden durumlarını belirlemektir. Ameliyat öncesi biyokimyasal değerlendirme bazal serum kalsitonin, CEA, kalsiyum ve plazma metanefrinleri ve normetanefrinleri veya 24 saatlik idrar toplanmasındaki metanefrinleri ve normetanefrinleri içermelidir. Boyun ultrasonu da dahil olmak üzere ameliyat öncesi görüntüleme tüm hastalarda yapılmalıdır; belgelenmiş lenf nodu metastazları veya serum kalsitonin >400 pg/ml olan hastalarda ameliyat öncesi göğüs ve boyun

bilgisayarlı tomografisi, üç fazlı kontrastlı multidedektörlü karaciğer bilgisayarlı tomografisi veya kontrastlı MRI yapılmalıdır (69).

Lenf nodu cerrahisi için tedavi seçeneği, cerrahi öncesi değerlendirmenin sonuçlarına göre belirlenmelidir. Lenf nodu metastazına dair klinik veya görüntüleme kanıtı olmayan hastalar profilaktik santral kompartıman (seviye VI) boyun diseksiyonuna tabi tutulmalıdır. Bu strateji muhtemelen MTC' li hastaların yaklaşık %30-40' ını kapsayacaktır. Geri kalan hastalarda, lenf nodu tutulumuna dair kanıt ameliyattan önce belgelenir. Lenf nodu metastazları, çapı 4 cm veya T4 tümörü olan hastalarda %90' a kadar görülebilir. Santral boyun ve ipsilateral boyun kompartımanları benzer bir sıklıkta tutulmaktadır (%75). Uzak metastatik hastalık veya ileri lokal hastalık varlığında, konuşma, yutma ve paratiroid fonksiyonunu korurken, merkezi boyun morbiditesini önlemek için daha az agresif boyun cerrahisi uygun olabilir (69).

### **2.3.8. Anaplastik Tiroid Kanseri**

İyi farklılaşmış tiroid kanserinin yavaş sunumunun aksine, anaplastik karsinom bilinen en agresif malignitelerden biridir. Neyse ki, anaplastik tiroid kanseri nadirdir ve yaşa göre ayarlanmış yıllık insidansı yılda milyonda ikidir. En sık görüldüğü dönem, yaşamın altı ila yedinci on yılıdır ve hastaların %55 ila %77' si kadındır (70).

#### **2.3.8.1. Etiyolojisi:**

Kötü diferansiye ve anaplastik karsinomlarda meydana geldiği bilinen ek mutasyonlar TP53 ve CTNNB1 genlerini içerir (55). Bazı antineoplastik ajanların anaplastik karsinoma karşı kullanılabileceği bildirilmiştir. Bunlar: Doksorubisin, Sisplatin, Paklitaksel (71).

#### **2.3.8.2. Anaplastik Tiroid Kanseri Prognozu:**

Tiroid kitlesinin muayenedeki ortalama boyutu 8 cm' dir ve 3 ila 20 cm arasında değişmektedir. Çoğu hastada disfaji, disfoni, stridor, dispne ve boyun ağrısı veya hassasiyeti gibi lokal kompresyon semptomları görülür. Hastaların %40' ından fazlasında servikal bölgesel lenf düğümleri bulunur ve hastaların en az %30' u ses teli felci nedeniyle tedavi arar. Kilo kaybı ve üst vena cava obstrüksiyon da ilk muayenede

görülebilmektedir. Anaplastik tiroid kanseri olan hastaların yarısında uzak metastazlar görülür. Hastalıkları sırasında, sistemik metastazlar hastaların %75' inde gelişir, akciğer en yaygın bölgedir ve vakaların %80' inde görülür, ardından %6 ila %15' inde kemik ve %5 ila %13' ünde beyin metastazı görülür (70).

ATC için iyileştirici bir tedavi yoktur; neredeyse tanı sayısı ile eşit derecede ölümcüldür. Tanıdan itibaren medyan sağkalım yaklaşık 5 aydır. 1 yıllık nispi sağkalım oranı yaklaşık %18' dir. Bu hastaların %50' sinde ölüm üst solunum yolu obstrüksiyonu ve boğulmaya (genellikle trakeostomiye rağmen) bağlanabilir. Kalan hastalarda ölüm; lokal ve uzak hastalık veya tedavinin komplikasyonlarına bağlanabilir. Tanı sırasında boyunla sınırlı hastalığı olan hastalar, hastalık boynun ötesine uzanıyorsa 3 aya kıyasla ortalama 8 aylık bir sağkalıma sahiptir. Daha kötü bir prognozu öngörebilecek diğer değişkenler arasında tanı sırasında ileri yaş, uzak metastazlar, 10.000 mm<sup>3</sup> lik veya daha fazla WBC bulunması ve tanı anında nefes darlığı semptomu olmasıdır (72).

### **2.3.8.3. Tedavisi:**

Tek modaliteli cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi nadiren hastalığı kontrol altına alabilir. ATC nadir görülen bir hastalıktır; bu nedenle en iyi tedavi modalitesi veya bunların kombinasyonu konusunda rehberlik için randomize veri bulunmamaktadır. Bu modalitelerin kombinasyonu lokal kontrolü iyileştirebilir. Küratif cerrahi müdahale için ideal adaylar, tek taraflı hastalığı olan, bölgesel invazyonu olmayan ve uzak metastazı olmayan nadir hastalardır. Radyasyon, kemoterapi ve ameliyat; ATC yönetiminin temel bir parçası olmaya devam etmektedir. Küçültmenin yerel kontrolü iyileştirdiği ve bazen trakeostomiye olan ihtiyacı ortadan kaldırdığı, böylece boğulma nedeniyle ölüm sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Tam cerrahi rezeksiyon veya neredeyse total rezeksiyonun ardından kemoradyoterapinin seçili ATC hastalarında sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Agresif trimodalite tedavisinin kullanılmasına rağmen, birçok hasta metastatik veya lokal olarak agresif, hacimli hastalıkla ve eşit derecede kötü sonuçlarla karşıımıza çıkmaktadır (73).

Mevcut tedavi yöntemlerinin ATC için etkili olmaması göz önüne alındığında, moleküler tedavi stratejilerine dikkat çekilmektedir. Dediferansiyasyon mekanizmasının daha fazla araştırılması ve moleküler terapötik hedeflerin

belirlenmesi gerekmektedir. Yeni hedefler, bu hedeflere yönelik yeni ajanlar ve ajanların ve terapilerin yeni kombinasyonları araştırılmaktadır. Potansiyel moleküler hedefler arasında, farklılaşmamış tiroid kanserlerinde tanımlanan BRAF, Ret/PTC, Ras,  $\beta$ -catenin, E2F1, PTEN 10q23, p53 17p13, S100A2, mikrokromozom bakım proteinleri (MCM), tümör baskılayıcı gen hemoglobin beta (HBB) ve UbcH10'daki değişiklikler yer almaktadır. Yeni geliştirilen ajanları ve ajan kombinasyonlarını test etmek ve cerrahi, kemoterapi ve radyasyonun hangi sırayla sunulması gerektiğini araştırmak için gelecekte denemelere ihtiyaç vardır (73).

#### 2.4. KAN GRUBU

1901'de Landsteiner, ABO kan gruplarını; ilk tanınan insan kan grubu sistemi olarak tanımladı (74). "Kan grubu" terimi, özgülüğü alellik olabilen veya aynı kromozom üzerinde çok yakından bağlanabilen bir dizi gen tarafından kontrol edilen kırmızı kan hücresi (RBC) antijenlerini içeren tüm kan grubu sistemini ifade eder. "Kan grubu", belirli bir sistem içinde antiserumların test edilmesine yönelik belirli bir reaksiyon modelini ifade eder. Bir süre boyunca, kan grupları hakkındaki anlayışımız sadece transfüzyonla ilgili sorunları değil, aynı zamanda RBC yüzey antijenleri ile spesifik hastalık ilişkisini de kapsayacak şekilde gelişmiştir (75).

ABO kan grubu sisteminin biyokimyası son zamanlarda gözden geçirilmiştir. Kısaca ABO kan grubu antijenleri, ABO glikozil transferazların ardışık etkisiyle sentezlenen terminal karbonhidrat moleküllerinden oluşur. ABO glikotransferaz (transferaz A, alfa 1,3-N-asetilgalaktosaminiltransferaz; transferaz B, alfa 1,3-galaktosiltransferaz) geni, ABO kan grubu sistemi ile ilgili proteinleri kodlar. Aktif ABO glikotransferazlar, farklı A ve B antijenleri oluşturmak için ortak bir çekirdek öncü antijene (H antijeni) spesifik monosakkaritlerin eklenmesini katalize eder. Kan grubu O olan bireyler, proteinin N-terminalini kodlayan gen bölgesinde guanin-258'in silinmesi nedeniyle sadece temel H antijenini eksprese eder, bu da glikosiltransferaz aktivitesinden yoksun bir proteinin çerçeve kayması ve translasyonu ile sonuçlanır (74). ABH antijenleri kırmızı hücrelerle sınırlı değildir, vücut sıvılarında ve dokularında yaygın olarak eksprese edilir. A/B transferazın biyolojik önemi net olarak gösterilmedi, ancak O grubu hastalarda bu fonksiyonel proteinin kaybının bu kan grubundaki hastalar için bazı zararlı sonuçları olması beklenir (76).

Ortak ABO fenotiplerinin sıklığı farklı popülasyonlar arasında değişir. A fenotipinin yüksek frekansına sahip popülasyonlar esas olarak Kuzey ve Orta Avrupa'da bulunur. B fenotipi en çok Orta Asya'da görülür. Kan grubu O, küresel olarak en sık görülen fenotiptir ve Afrika ve Avustralya'nın bazı bölgeleri en yüksek frekansları göstermektedir. Popülasyonlar arasında gözlenen farklılıkların nedenleri iyi anlaşılmamıştır, ancak çeşitli teoriler önerilmektedir. Patojen güdümlü kan grubu antijen değişikliklerine dayalı evrimsel seçim, en önemli katkıda bulunanlardan biri olabilir. Bu teoriye göre, konakçı proteinler, lipitler ve hücreler üzerindeki terminal karbonhidrat modifikasyonu, patojenlerle etkileşimlerin modüle edilmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, ortam patojenlerinin, farklı coğrafi patojen maruziyetlerine sağkalım avantajı sağlayan konak kan grubu antijenlerinin bölgesel evrimini ve seçimini yönlendirdiği düşünülmektedir (74).

ABO kan grubu ile kanser arasındaki ilişki 1900' lü yılların ortalarında yoğun bir araştırmanın konusu oldu. ABO kan grubu ile pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyan raporların yakın zamanda yayınlanmasının ardından ilgi yeniden canlandı. Aynı anda, genom çapında ilişki çalışması (GWAS), ABO geninde pankreas kanserine yatkınlık lokuslarını tanımladı (77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma vaka kontrol olarak planlanmış olup hastaların sistemden kan grupları, TSH, T3, T4 değerleri, preoperatif bedastha sitolojileri, postoperatif histopatolojileri, tümör evreleri incelendi. Benign, malign olarak sınıflandırıldı ve bu grupların kan grubuna göre dağılımı değerlendirildi.

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2016- 01.01.2024 tarihleri arasında çeşitli sebeplerle tiroidektomi yapıp tiroid hormon replasmanı açısından İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran 345 hastanın verileri retrospektif olarak kullanıldı.

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na E-46059653-050.99-251482212 numaralı kayıt numarası ile 14.08.2024 tarihinde sunulan tezim 2024/246 sayı numaralı kararla onaylandı.

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

##### 3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Tiroidektomi olup histopatoloji sonucu olan ve tiroid replasmanı açısından polikliniğe başvuran hastalar

##### 3.1.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- Histopatolojik sonucu sistemde ulaşılamayan hastalar
- Kan grubuna sistemde ulaşılamayan hastalar

#### 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin analizinde IBM SPSS v29, verilerin görselleştirilmesinde RStudio Programı (forest plot paketiyle) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, süreğen değişkenler için normal

dağılıma uyma durumlarına göre ortanca ve 1.-3. çeyrek veya ortalama ve standart sapma kullanılarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için dağılıma göre Ki-Kare Testi veya Fisher'in Kesin Testi kullanıldı, kan grupları içerisinde malignite dağılımı için Odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tüm analizlerde tip 1 hata payı 0,05 olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2016 - 01.01.2024 tarih aralığında hastanemizde tiroidektomi yaptıran 570 kişi hastadan kan grubuna sistemde ulaşabildiğimiz 345 hastanın verileri retrospektif olarak kullanıldı.

Vaka-kontrol tasarımındaki bu araştırma tiroid kanseri tanılı hastalarda malign (vaka) ve benign (kontrol) arasındaki kan grubu ile ilgili özelliklerin dağılımı incelendi.

**Tablo 3:** Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sayı (%)
Erkek	95 (27,5)
Kadın	250 (72,5)
	<b>Ortalama ± Standart Sapma</b>
<b>Yaş (Operasyon)</b>	45,4 ± 13,3

Katılımcıların %27,5'i erkek, %72,5'i kadındı. Tüm grubun operasyon yaşı ortalama 45,4 ± 13,3'tü (Tablo 1).

**Tablo 4:** Hastaların Kan TSH, T4 Düzey ve Kan Grupları Dağılımı

	<b>Ortanca (1.-3. Çeyreklikler)</b>
<b>TSH (n=341)</b>	1,20 (0,54-2,10)
<b>T4 (n=264)</b>	1,01 (0,90-1,20)
<b>Kan Grubu (n=345)</b>	<b>Sayı (%)</b>
A	141 (40,9)
B	51 (14,8)
AB	23 (6,7)
0	130 (37,7)
<b>Rh antijeni (n=345)</b>	
+	275 (79,7)
-	70 (20,3)



Katılımcıların TSH ortanca değeri 1,20; T4 ortanca değeri 1,01'di. Kan grubu dağılımı incelendiğinde katılımcıların %40,9'u A, %37,7'si 0, %14,8'i B ve %6,7'si AB kan grubuna sahipti. Katılımcıların %79,7'si Rh antijenine sahipti (Tablo 2).

**Tablo 5: Hastaların Maligniteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı**

<b>Malignite (n=345)</b>	<b>Sayı (%)</b>
Benign	191 (55,4)
Malign	154 (44,6)
<b>Preoperatif Bethesda Skoru (n=229)</b>	
1	25 (10,9)
2	82 (35,8)
3	27 (11,8)
4	9 (3,9)
5	33 (14,4)
6	53 (23,1)
<b>TNM Evresi (n=152)</b>	
1	128 (84,2)
2	10 (6,6)
3A	7 (4,6)
4A	2 (1,3)
4B	4 (2,6)
4C	1 (0,7)

Katılımcıların %55,4'ünde benign, %44,6'sında malign tespit edildi. Katılımcıların 191'i benign, 154' ü malign olarak saptandı. Malign olanlardan 143'ü Papiller Tiroid Kanseri, 8'i Foliküler karsinom, 2'si Az Diferansiye Karsinom, 1'i Medüller Tiroid Kanseri olarak saptandı. Preoperatif Bethesda skoru %10,9'unda 1, %35,8'inde 2, %11,8'inde 3, %3,9'unda 4, %14,4'ünde 5 ve %23,1'inde 6 bulundu. TNM evreleri incelendiğinde %84,2'sinin TNM evresinin 1 olduğu görüldü (Tablo 3).

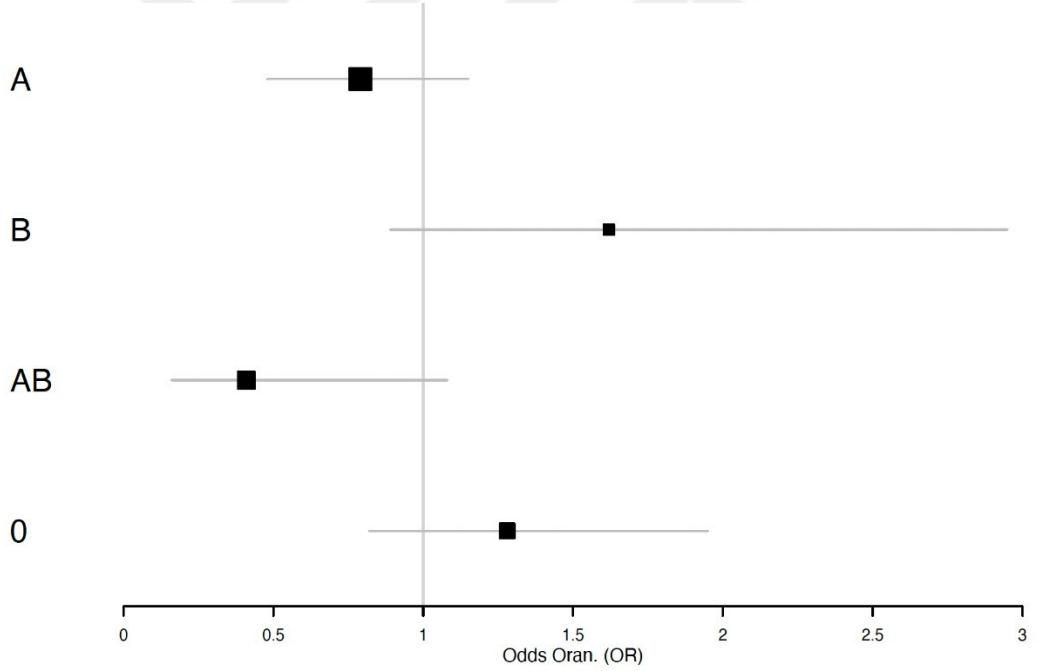
**Tablo 6:** Hastaların Malignite Durumlarına Göre Kan Gruplarının Dağılımı

Kan Grubu	Malign Sayı (%*)	Benign Sayı (%*)	Odds Oranı**	%95 Güven Aralığı**
A	57 (40,4)	84 (59,6)	0,79	0,48-1,15
B/AB/0	97 (47,5)	107 (52,5)		
B	28 (54,9)	23 (45,1)	1,62	0,89-2,95
A/AB/0	126 (42,9)	168 (57,1)		
AB	6 (26,1)	17 (73,9)	0,41	0,16-1,08
A/B/0	148 (46,0)	174 (54,0)		
0	63 (48,5)	67 (51,5)	1,28	0,82-1,95
A/B/AB	91 (42,3)	124 (57,7)		

Dört kan grubu için Ki-Kare Testi, p=0,067

\*Satır yüzdesi kullanılmıştır.

\*\*Her kan grubu için ayrı ayrı hesaplanmıştır.



**Şekil 1:** Kan Gruplarına Göre Malignite Odds Oranı

Katılımcıların kan gruplarına göre malignite dağılımları incelendiğinde A kan grubuna sahip olanların %40,4'ünün; B kan grubuna sahip olanların %54,9'unun; AB kan grubuna sahip olanların %26,1'inin ve 0 kan grubuna sahip olanların %48,5'inin malign kansere sahip olduğu görüldü (Tablo 4). Gruplar arasında malignite

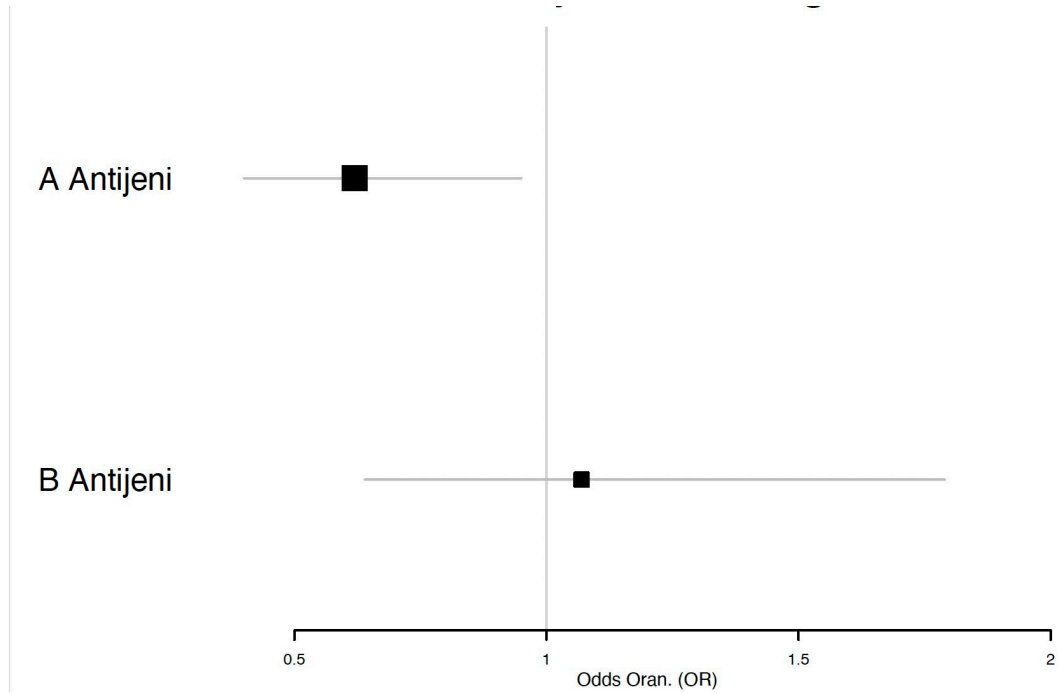
dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı (Ki-Kare Testi,  $p=0,067$ ). Her kan grubunda malignite riski için ayrı ayrı odds oranı (%95 Güven Aralığı) hesaplandı, A kan grubu için 0,79 (0,48-1,15); B kan grubu için 1,62 (0,89-2,95); AB kan grubu için 0,41 (0,16-1,08) ve 0 kan grubu için 1,28 (0,82-1,95) bulundu (Şekil 1). Güven aralıkları her dört kan grubunda da 1'i içermekte olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

**Tablo 7:** Katılımcıların A veya B Antijenine Sahip Olma Durumlarına Göre Malignite Durumlarının Dağılımı

A antijeni	Malign Sayı (%*)	Benign Sayı (%*)	Odds Oranı**	%95 Güven Aralığı**
Var (n=164)	63 (40,9)	101 (52,9)	0,62	0,40-0,95
Yok (n=181)	91 (59,1)	90 (47,1)		
B antijeni				
Var (n=74)	34 (22,1)	40 (20,9)	1,07	0,64-1,79
Yok (n=271)	120 (77,9)	151 (79,1)		

Ki-Kare Testi, A antijeni için  $p=0,027$ ; B antijeni için  $p=0,798$

\* Sütun yüzdesi kullanılmıştır



**Şekil 2:** Kandaki Antijen Varlığına Göre Malignite Odds Oranı

Katılımcıların A veya B antijenine sahip olma durumlarına göre malignite dağılımları ayrı ayrı incelendi (Tablo 5). A antijeni için maligniteye sahip olanların %40,9’unda mevcutken sahip olmayanların %52,9’unda mevcuttur, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (Ki-Kare Testi,  $p=0,027$ ). B antijeni maligniteye sahip olanların %22,1’inde mevcutken sahip olmayanların %20,9’unda mevcuttu, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanamadı (Ki-Kare Testi,  $p=0,798$ ). Her iki antijen varlığında malignite riski için odds oranı (%95 güven aralığı) hesaplandı, A antijeni için 0,62 (0,40-0,95) ve B antijeni için 1,07 (0,64-1,79) bulundu (Şekil 2). Güven aralıkları incelendiğinde, hasta grubunda A antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak koruyucu olduğu görülürken B antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü.

**Tablo 8:** Katılımcıların Rh Antijeni Varlığına Göre Malignite Durumlarının Dağılımı

Rh Antijeni	Malign Sayı (%*)	Benign Sayı (%*)	Odds Oranı**	%95 Güven Aralığı**
Var (n=275)	120 (43,6)	155 (56,4)	0,82	0,49-1,39
Yok (n=70)	34 (48,6)	36 (51,4)		

Ki-Kare Testi,  $p=0,458$

\* Sütun yüzdesi kullanılmıştır

Katılımcıların Rh antijenine sahip olma durumlarına malignite durumlarının dağılımları incelendiğinde, maligniteye sahip olanların %43,6’sında mevcutken sahip olmayanların %56,4’ünde mevcuttu, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanamadı (Ki-Kare Testi,  $p=0,0458$ ). Rh antijen varlığında malignite riski için odds oranı (%95 güven aralığı) 0,82 (0,49-1,39) olarak hesaplandı, hasta grubunda Rh antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü.

**Tablo 9:** Katılımcıların Kan Gruplarına Göre Preoperatif Bethesda Skorlarının Dağılımı

<b>Bethesda Skoru (n=229)</b>	<b>A Sayı (%*)</b>	<b>B Sayı (%*)</b>	<b>AB Sayı (%*)</b>	<b>0 Sayı (%*)</b>
<b>1 (n=25)</b>	6 (24,0)	4 (16,0)	3 (12,0)	12 (48,0)
<b>2 (n=82)</b>	33 (40,2)	14 (17,1)	6 (7,3)	29 (35,4)
<b>3 (n=27)</b>	17 (63,0)	3 (11,1)	1 (3,7)	6 (22,2)
<b>4 (n=9)</b>	4 (44,4)	2 (22,2)	1 (11,1)	2 (22,2)
<b>5 (n=33)</b>	13 (39,4)	6 (18,2)	1 (3,0)	13 (39,4)
<b>6 (n=53)</b>	16 (30,2)	8 (15,1)	4 (7,5)	25 (47,2)
<b>Toplam</b>	89 (38,9)	37 (16,2)	16 (7,0)	87 (38,0)

\*Satır yüzdesi verilmiştir.

\*\*Fisher'in Kesin Testi, p=0,472

Katılımcıların kan gruplarına göre preoperatif Bethesda skorlarının dağılımı Tablo 7'de sunuldu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derece bir farklılık saptanamadı (Fisher'in Kesin Testi, p=0,472).

## 5. TARTIŞMA

Kan gruplarının çeşitli hastalıklarla ilişkisi literatürde çokça araştırılmaktadır. Farklı kan gruplarında belli hastalıkların görülme sıklığı dikkat çekmektedir. Biz bu çalışmada tiroid kanseri ile kan grupları arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmada tiroid kanseri ile ABO/Rh kan grupları arasında herhangi bir ilişki olmadığı ve A kan grubu antijeninin istatistiksel olarak kanserden koruyucu olabileceği sonucu çıktı. Çalışmamız kan grubu tiroid kanseri ilişkisini araştıran sınırlı sayıda araştırmalardan biri olması ve A kan grubu antijeninin koruyuculuğunu gösteren ilk çalışma olması nedeni ile önem arz etmektedir.

ABO kan grubu sistemi klinik pratikte en yaygın kullanılan kan gruplarından biridir. Son birkaç yılda, bazı çalışmalarda ABO kan grubu ile kanser riski arasında yakın bir ilişki olabileceği bildirildi. Örneğin, A tipi kan grubu, karaciğer kanseri, pankreas kanseri, yumurtalık kanseri ve nazofaringeal kanser gibi bir dizi kanserin insidansını artırabilir ve bazı kanser hastalarının prognozunu tahmin edebilir (78). ABO kan gruplarının veya ABO lokus genetik varyantlarının kansere neden olmasına neden olan altta yatan mekanizmaların neler olduğu henüz net değil. Bu mekanizmaları açıklamak için kabul edilebilir bir hipotez, hücre yapışması, hücre sinyalizasyonu ve konakçı bağışıklık tepkileri sürecinde yer alan ABO glikosiltransferazların düzensizliğidir (79). Bu konudaki çalışmalar kısıtlı olduğu için güncelliğini korumaktadır.

Çalışmamızda tiroidektomili hastaların histopatolojisinin ABO/Rh kan grubuyla herhangi bir ilişkisi saptanamadı. Katılımcıların A veya B antijenine sahip olma durumlarına göre malignite dağılımları incelendiğinde ve A antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak koruyucu olduğu görülürken B antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü. A kan grubu antijenine sahip hastalarda tiroid kanserine karşı koruyuculuğunu açıklayabilecek net bir kanıt yoktur. Şimdilik sadece hipotezler ortaya atılabilir.

Çalışmamızla benzer olarak Doğan da yaptığı, 293 Papiller tiroid kanserli hastada ABO/Rh kan grubu dağılımlarının değerlendirildiği retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında ABO/Rh kan gruplarının PTC gelişiminde bir risk faktörü

olmadığı, ayrıca PTC' li hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin ABO/Rh kan grubu dağılımına göre farklılık göstermediğini belirledi (80).

Deniz ve arkadaşları 412 hasta ile yaptığı çalışmalarında tiroid nodüllerinin özelliklerini ve kan gruplarının dağılımını analiz ettiler. Bizim çalışmamızdan farklı olarak malign nodül oranı A kan grubunda en yüksek, B kan gruplarında ise en düşüktü, ancak genel analizde farklılık göstermedi. Nodüllerin Bethesda kategorizasyonu, boyutları, nodül tipi, tiroid kanseri tipi ve ABO kan grupları arasında bir ilişki bulamadılar (81).

Bulguları bizim araştırmamızı destekler nitelikte olan Zivaljevic ve arkadaşları; Anaplastik Tiroid Kanseri risk faktörlerine ilişkin vaka-kontrol araştırmalarında, tiroid kanseri riskinin A hastalarında O grubuna kıyasla daha düşük insidans gösterdiğini belirledi ve B olmayan kan grubunun B grubuna kıyasla çalışmalarında benzer sonuçlar gösterdiğini bildirdi (82).

Tam ve arkadaşları ise malign tiroid lezyonları olan hastalarda yaptığı çalışmada; B olmayan kan gruplarında B kan gruplarına göre ekstratiroidal yayılım ve ileri varlığının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu buldu (83). Bizim çalışmamızda B antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü. ABO kan gruplarının dağılımı farklı popülasyonlarda önemli ölçüde değişebilir.

Çalışmamızda hasta grubunda Rh antijenine sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir riskinin olmadığı görüldü ancak; yine Tam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Rh faktörü pozitifliği tek değişkenli analizde tiroid kanseri riskini artıran önemli bir parametre olarak saptamalarına rağmen, bu anlamlılık çok değişkenli analizde kayboldu. Rh faktörü ile kanser arasındaki ilişkiye dair literatür çok sınırlı. Bu araştırmacılar bağışıklık yanıtının düzenlenmesindeki ve hastalığa duyarlılıktaki bireysel farklılıkların kısmen insan lökosit antijeni (HLA) polimorfizmleri ile açıklanabileceğini düşündü (83). ABO kan grupları ve kanser riskini birbirine bağlayan temel mekanizmaların aydınlanması moleküler genetikle ilgili araştırmaların derinleşmesiyle mümkün olabilir.

Literatürdeki farklılıklar ve açıklanamayan bir biyolojik mekanizmaya rağmen, kan grubu ve hastalıklar arasındaki ilişki araştırmaya açık bir alan olarak gündemini korumaktadır. ABO kan grubu ile tiroid arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı

olsa da literatürde çeşitli solid organ ve hematolojik kanserlerde ABO antijenlerinin hastalıklardaki rolü ile ilgili araştırıldı. Mesela, Mosbech ve arkadaşları, mide kanserli hastalarda A kan grubunun sıklığının arttığını doğruladılar, ancak A kan grubuna sahip kişilerde mide kanserine yakalanma riskinin neden %17 daha fazla olduğu henüz netlik kazanmadı. Daha ayrıntılı bir analiz için materyal cinsiyet, yaş, histolojik tanı, tümörün yeri, daha önce peptik ülser oluşumuna ilişkin bilgiler ve mide suyunun asitliği hakkındaki bilgilere göre gruplara ayrıldı, ancak bu alt gruplarda kan gruplarının yüzde dağılımında farklılık bulunamadı (84).

ABO kan grubu ile hem mide kanseri arasındaki ilişki daha önce yapılan araştırmalarda dikkat çekti, ancak Edgren ve arkadaşları; İskandinav Bağışları ve Transfüzyonları (SCANDAT) veritabanını kullanarak, bilinen kan grubuna sahip İsveçli ve Danimarkalı kan bağışçılarından oluşan bir kohort oluşturdu ve bunları 31 Aralık 2002' ye kadar mide kanseri ve peptik ülser oluşumu açısından takip ettiler. Toplamda, 1.089.022 bağışçı 35 yıla kadar takip ettiler ve bu süre zarfında 688 mide kanseri vakası ve 5.667 peptik ülser vakası birikti. Poisson regresyon analizleri, kan grubu A olan bireylerde mide kanseri riskinin arttığını doğruladı (insidans oranı oranı  $\frac{1}{4}$  1.20, %95 güven aralığı: 1.02, 1.42) ve bunun tersine, peptik ülser riskinin kan grubu O olanlarda en yüksek olduğunu doğruladı. Bu geniş popülasyona dayalı kohort çalışmasında, yazarlar A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi doğruladılar. Ayrıca, kan grubu O olan bireylerin diğer kan gruplarına sahip olanlara göre peptik ülser riskinin daha yüksek olduğu fikrini daha da destekliyorlar. Kan grubu A olan bireylerin mide kanserine yakalanma riskinin biraz daha yüksek olduğunu doğrulamanın yanı sıra, oldukça çarpıcı bir şekilde, kan grubu O olan bireylerin diğer kan gruplarıyla karşılaştırıldığında mide ve duodenum ülseri nedeniyle hastaneye yatma riskinin açıkça daha yüksek olduğunu da gösterdiler (85).

Sun ve arkadaşları, Ocak 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında Xinjiang Tıp Üniversitesi'ne bağlı Tümör Hastanesi' nde tanı konulan 488 mide kanseri hastasının toplanması için retrospektif bir çalışma yaptı. Mevcut raporlar, mide kanserli hastalarda O kan grubu insidansının O olmayan kan grubuna göre daha düşük olduğunu gösterdi. Ancak bu çalışma, O kan grubu hastalarının oranının 488 hastada en yüksek olduğunu gösterdi, bu da önceki raporlarla tutarsızdı, farklı popülasyon



seçiminden kaynaklanıyor olabileceği görüşünü destekledi (78). Bu durumu aşmak için farklı etnik gruplarda, daha büyük örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABO kan grubunun da mide kanseri için özellikle O kan grubuna sahip mide kanserli hastalara göre iyi bir bağımsız prognostik faktör olduğu ve O kan grubu olmayan hastaların ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulundu. ABO kan grubu ile mide kanseri de dahil olmak üzere birçok tümör türü arasındaki ilişkinin doğrudan biyolojik mekanizması hala sonuçsuzdu, ancak bazı hipotezler bu ilişkiyi açıklayabilirdi. İlk olarak, ABO geni kromozom 9q üzerinde bulundu; karbonhidratların transferini katalize eden ve ABO kan grubunun antijenik bir yapısını oluşturmak için H antijenine bağlanan bir glikosiltransferazı kodlayan yedi ekzondan oluşmaktadır (78). Daha büyük epidemiyolojik ve genetik çalışmalar için ABO kan grubu sisteminin alt grupları ile de araştırmalar yapılabilir. Glikobiyolojinin ve ABO kan grubunun hastalıklardaki işlevini tanımlamak için yapılması gereken çok şey var ve önümüzdeki yıllarda insanlarda temel biyoloji, mekanik eylemler ve teşhis, progresyon ve tedavisinde birçok ilerleme görülecektir. Bu nedenle, ABO kan grupları ile hastalık riskleri arasındaki ilişkiyi daha fazla tanımlamak ve bundan sorumlu biyokimyasal mekanizmaları çözmek için ilerdeki araştırmalarda laboratuvar ile klinik araştırmalar arasında bilgi transferini sağlayan translasyonel tıbbın da önemi vardır.

Vasan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da daha önce yayınlanmış literatürle tutarlı olarak, ABO kan grupları ile pankreas ve mide kanseri arasında artan riski göstermektedir. Altta yatan mekanizmanın kan grubu antijeni bağlanmasının yardımıyla midede H. pylori'nin artan yapışması ve kolonizasyonu ile ilişkili olabileceği ve bunun kan grubu antijen bağlayıcı adezin molekülü tarafından destekleneceği şeklinde olabilir ki bu aynı şekilde pankreas kanseri riskinin artmış olmasını da potansiyel olasılıkla açıklamaktadır. Araştırmacılar artan kanser riski ve özellikle ABO kan grubu ile pankreas kanserinin artışı ayrıca pankreas tümörögenезisi sırasında glikosiltransferaz özgüllüğünün değiştirilmesi aracılığı olduğunu gösterdi ve ABO glikosiltransferaz kodlayan genlerin alel kaybının ABO-kanser riski için altta yatan olası bir mekanizma olabileceği önerdi (86).

Joudaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan elde edilen sonuçlara göre meme kanserinde en sık O kan grubu, ardından B, A ve AB; rahim ağzı kanserinde ise

A, B ve AB takip etmektedir. Sonuçlar, ABO ve Rh kan gruplarının hiçbirinin meme kanseri ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını ve dağılımlarının sağlıklı popülasyona benzer olduğunu gösterdi. Bu çalışma ile uyumlu olarak, R. Dixit ve ark., Serkan Akın ve ark. ve Margaret A. Gates ve ark. tarafından yapılan üç çalışmada da ABO kan gruplarının meme kanseri ile ilişkisi olmadığı görüldü (79).

Ayrıca incelemelerinde ABO ve Rh kan grupları ile serviks kanseri arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdiler. Bununla birlikte, bazı çalışmalar B kan grubunun serviks karsinomu için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada O kan grubunun serviks karsinomu ile hafifçe ilişkili olduğu bildirildi (79).

Benigni ve arkadaşları ise; Avrupa'daki tümör insidansı ve tümör tiplerinin coğrafi dağılımını, bölgelere göre insan popülasyonlarındaki genetik çeşitlilikle olası korelasyonlar açısından araştırdı. Genetik sistem için verilerin evrensel olarak mevcut olduğu tek sistem olduğu için ABO' ya odaklandılar. 1982, 1988 ve 1988-1992 dönemlerinden alınan verilerin ayrı ayrı analizleri aynı sonuçlara işaret etti. Kadın popülasyonunda patoloji ve popülasyonların ABO kan grupları sistemi arasında küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon buldular, oysa erkek popülasyonunda korelasyonun zayıf veya önemsiz olduğunu gördüler. Cinsiyetler arasındaki bu fark, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek tümör insidansı ile birlikte, kanser insidansında genetik olmayan (çevresel) faktörlerin genetik olanlara kıyasla daha büyük bir göreceli öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (87).

Çalışmalarında, popülasyonun ABO profili kadınlarda kanser insidansı üzerinde küçük (yaklaşık %19) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu, erkeklerde ise algılanabilir bir etkisinin olmadığını gösterdiler. Hem sayısal değerler hem de erkekler ve kadınlar arasındaki tutarsızlık, karsinogenezde çevresel faktörlerin ezici bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (87).

ABO kan grubunun kanser riski ve sağkalımı ile ilişkileri çeşitli malignitelere bildirilmiş olsa da, ilişkilerin altında yatan genetik veya biyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. ABO geni, sırasıyla A, B ve O kan gruplarını oluşturmak için H-asetilgalaktozamin, d-galaktoz ve şeker kalıntısı olmayan üç glikosiltransferazı kodlar. ABO kan grubu antijenleri, kırmızı kan hücrelerinin yüzeyindeki ekspresyonlarına ek olarak, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, bronkopulmoner

kanal, deri ve meme kanalından gelen hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir. Kanser hücreleri üzerindeki kan grubu antijen A/B ekspresyonunun kaybı, tümör gelişiminde erken bir olay olan ABO gen promotörünün hipermetilasyonu ile düzenlenir. ABO kan grupları ile hasta sağkalımı arasındaki ilişkinin altında yatan diğer potansiyel mekanizmalar arasında konak inflamatuvar durumudur. ABO lokusundaki tek nükleotid polimorfizmlerinin, dolaşımdaki tümör nekroz faktörü-alfa (TNF $\alpha$ ), çözünür hücre içi adezyon molekülü-1 (sICAM-1), E-selektin ve P-selektin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu serum molekülleri, anjiyogenez, tümör büyümesi, invazyon ve göç süreçleriyle ilişkili inflamatuvar yanıtlarla ilişkilidir. Tümör gelişimi, inflamatuvar hücreler ve inflamatuvar mediatörlerden oluşan inflamatuvar mikro çevre tarafından indüklenir. Özellikle, kronik inflamatuvar durumlar, bireyleri birden fazla malignite türüne yatkın hale getirir ve tümör invazyonu ve metastazı ile bağlantılıdır (88). Karsinogenezdeki bu çeşitlilikten dolayı ABO kan grubunun patogenezdaki yerinin açıkça aydınlatılması araştırmaların devam etmesiyle sağlanacaktır.

Çalışmamızın güçlü yanı olarak hastanemiz 3. Basamak hastane olduğu için verilerde çeşitlik mevcuttu. Buna ek olarak hasta takiplerinin uzun süreli ve ulaşılabilir olması, literatürde sınırlı sayıda çalışma olması, preoperatif bedestha sitolojisini ve TNM evrelemesini de içermesi sayılabilir.

Bu sonuçları yorumlarken bir dizi ek uyarının dikkate alınması gerekir. Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, tek merkezde yapılan bir vaka kontrol çalışması olmasıdır. İkincisi 01.01.2016-01.01.2024 tarih aralığında hastanemizde tiroidektomi yaptıran 570 hastadan kan grubuna sistemde ulaşabildiklerimiz çalışmaya dahil edilmiş olup diğerleri dışlanmıştır, bu durum çalışmada veri kaybı oluşturmaktadır. Üçüncüsü örneklem büyüklüğü yukarıda açıklanan sebeplerden dolayı kısıtlı kaldığından; kan grupları ve tümör evreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için analiz yapıldığında alt grupların sayısının yetersiz olduğu görülmüştür.. Daha büyük bir örneklem büyüklüğünde daha uzun bir takip verisi, ABO kan gruplarının tiroid kanserlerinin klinik seyri üzerindeki etkisini ortaya koyacaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda ABO Rh kan grubu ile tiroid kanserleri arasında ilişki olmadığı ancak A kan grubu antijeninin tiroid kanserinde istatistiksel olarak koruyucu olabileceği saptandı.

Görüldüğü gibi kan grupları ile farklı kanser tipleri arasındaki ilişkisi önceki raporlarla çelişen ya da reddeden çalışmalar da mevcuttur. Aydınlatılması için farklı etnik gruplarda daha büyük örneklemlerle araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

## 7. KAYNAKÇA

1. He LZ, Zeng TS, Pu L, Pan SX, Xia WF, Chen LL. Thyroid hormones, autoantibodies, ultrasonography, and clinical parameters for predicting thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:8215834.
2. Cho BY, Choi HS, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. *Thyroid* 2013;23:797-804.
3. TEMD KLAVUZU 2023 .
4. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Ilisea R, Smith Y, Viersinga V. [European consensus on the management of patients with differentiated carcinoma of the thyroid from follicular epithelium]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2008;167(1):52-6. Russian.
5. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:525.
6. Abegaz SB. Human ABO blood groups and their associations with different diseases. *Biomed Res Int*. 2021 Jan 23;2021:6629060. doi: 10.1155/2021/6629060. .
7. Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016 Nov;8(6):517-535. doi: 10.1002/wsbm.1355. Epub 2016 Sep 7.
8. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1953;1:799-801. doi:10.1136/bmj.1.4814.799.
9. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *IJOHNS*. 2018;07(04):160-88.
10. Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Dumont J, Roger P. P, Opitz R. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. *Endotext* [Internet], 2015.
11. Allen E, Fingeret A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 24, 2023. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. .
12. Khan, Y. S., Farhana, A. Histology, Thyroid Gland. 2019.
13. Benvenega, S., Tuccari, G., Ieni, A., Vita, R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2018, 4: 382-390.
14. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function. *British Medical Bulletin*. 1999 Jan 1;55(3):658-68.
15. Cavalieri, R. R. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid*, 1997, 7.2: 177-181.
16. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm*. 2018;106:19-44. .
17. Shahid, M. A., Ashraf, M. A., Sharma, S. Physiology, Thyroid Hormone. 2018.
18. Pirahanchi, Y., Toro, F., Jialal, I. Physiology, thyroid stimulating hormone. 2018.

19. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;27(6):745-62.
20. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Clinical Strategies in the Testing of Thyroid Function. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbo.
21. Mincer DL, Jialal I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 29, 2023. Hashimoto Thyroiditis.
22. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care.* 2012 Jan 01;18(1):e1-14.
23. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008 Dec;22(6):901-11.
24. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):914.
25. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Medical Clinics of North America.* 2012 Mar;96(2):329-49.
26. Mester JL, Tilot AK, Rybicki LA, Frazier TW II, Eng C. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline PTEN mutations and of brain weight in Pten knock-in murine model. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 763-8.
27. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid Nodules. *N Engl J Med.* 2015 Dec 10;373(24):2347-56.
28. Gharib H. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules: Advantages, Limitations, and Effect. *Mayo Clinic Proceedings.* 1994 Jan;69(1):44-9.
29. Ahn SS, Kim E, Kang DR, Lim S, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of Thyroid Nodules: Comparison of Three Sets of Guidelines. *American Journal of Roentgenology.* 2010 Jan;194(1):31-7.
30. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyroid Goiter With and Without Nodules. *Deutsches Ärzteblatt international.* 2012 Jul 23; 109(29-30):506–516.
31. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbæk FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews.* 2003 Feb 1;24(1):102-32.
32. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk Factors for Goiter and Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):879-88.
33. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:287–291.
34. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and Treatment of Graves Disease. *Ann Pharmacother.* 2003 Jul;37(7-8):1100-9.
35. Carnell N.E., Valente W.A. Thyroid Nodules in Graves' Disease: Classification, Characterization, and Response to Treatment. *Thyroid.* 1998 Jul;8(7):571-6.
36. Usha J., Jhingran S.G. 1995 Graves' disease and concurrent thyroid carcinoma—The importance of thyroid scintigraphy in Graves' disease. *Clin Nucl Med*20:416-418.

37. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2001 Dec;55(6):711-8.
38. Burch HB, Wartofsky L. Graves ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.
39. Lang PG, Sisson JC, Lynch PJ. Intralesional triamcinolone therapy for pretibial myxedema. *Arch Dermatol* 1975;111:197-202.
40. Parker LN, Wu S-Y, Lai MK, Ramadan MB, Rajan RK, Yusi AM. The early diagnosis of atypical thyroid acropachy. *Arch Intern Med* 1982; 142:1749-51.
41. Centeno B.A., Szyfelbein W.M., Daniels G.M., Vickery A.L. 1996 Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves' disease treated with radioactive iodine. *Acta Cytol* 40:1189-1197.
42. Porterfield, J. R., Thompson, G. B., Farley, D. R., Grant, C. S., & Richards, M. L. (2008). Evidence-based Management of Toxic Multinodular Goiter (Plummer's Disease). *World Journal of Surgery*, 32(7), 1278–1284.
43. Kang A. S., Grant C. S., Thompson G. B., van Heerden J. A. (2002). Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): Surgery versus radioiodine. *Surgery*, 132(6), 916–923.
44. Silva de Morais N, Stuart J, Guan H, Wang Z, Cibas ES, Frates MC, et al. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer. *Journal of the Endocrine Society*. 2019 Apr 1;3(4):791-800.
45. Mao L, Zheng C, Ou S, He Y, Liao C, Deng G. Influence of Hashimoto thyroiditis on diagnosis and treatment of thyroid nodules. *Front Endocrinol*. 2022 Dec 23;13:1067390.
46. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2022 Mar 3; 132(3):16222.
47. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q, et al. Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Nov;8(11):1228-74.
48. Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Letters*. 2001 Feb;163(2):143-56.
49. Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *Journal of Surgical Oncology*. 2011 May;103(6):615-8.
50. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Iodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Feb;8(1):30–40.
51. Shah JP, Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. 2015 Apr;13(4 Suppl 4):3-6.
52. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jan;101(1):264-74.
53. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. 2006 Aug;7(4):309-19.
54. Ulisse S, Baldini E, Lauro A, Pironi D, Tripodi D, Lori E, et al. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers*. 2021 Nov 7;13(21):5567.

55. Nikiforov YE. Molecular Diagnostics of Thyroid Tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2011 May 1;135(5):569-77.
56. Siironen P, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Mäenpää H, Haapiainen R, et al. Prognostic Factors in Papillary Thyroid Cancer: An Evaluation of 601 Consecutive Patients. *Tumor Biol*. 2005;26(2):57-64.
57. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Modern Pathology*. 2011;24:S10-S18.
58. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1123-9.
59. Dralle H, Machens A, Basa J, Fatourech V, Franceschi S, Hay ID, et al. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 10;1:15077.
60. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States, 1980–2009. *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):1015-21.
61. Grebe SK, Hay ID. Follicular Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1995 Dec;24(4):761-801.
62. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery*. 2005 Dec;138(6):1152-8.
63. Cannon J. The Significance of Hürthle Cells in Thyroid Disease. *The Oncologist*. 2011 Oct 1;16(10):1380-7.
64. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers*. 2020 Dec 23;13(1):26.
65. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Shah JP, Sanabria A, Al Ghuzlan A, Silver CE, et al. Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland: Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2021 Oct;38(10):5144-64.
66. Leboulleux S, Baudin E, Travagli J, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2004 Sep;61(3):299-310.
67. Jiménez C, Hu MI, Gagel RF. Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2008 Jun;37(2):481-96.
68. Kebebew, E, Ituarte, PH, Siperstein, AE, Duh, QY, Clark, OH (2000). Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American* .
69. Pacini F, Castagna M, Cipri C, Schlumberger M. Medullary Thyroid Carcinoma. *Clinical Oncology*. 2010 Aug;22(6):475-85.
70. Pasiëka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2003 Jan;15(1):78-83.
71. Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002 Mar;131(3):245-8.
72. Haddad RI, Lydiatt WM, Ball DW, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Sep;13(9):1140-50.



73. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: An overview. *Curr Oncol Rep.* 2007 Jan;9(2):152-8.
74. Zhang H, Mooney CJ, Reilly MP. ABO Blood Groups and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Vascular Medicine.* 2012;2012:1-11.
75. Rath G, Mitra R, Mishra N. Blood groups systems. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):524.
76. Jun, Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood.* 2010 ve 115(23):4635-43.
77. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *European Journal of Cancer.* 2010 Dec;46(18):3345-50.
78. Sun X, Ai L, Feng Y. The Value of ABO Blood Group and Complete Blood Count for the Prognosis Analysis of Gastric Cancer Patients. *OTT.* 2020 May;Volume 13:4627-33.
79. Joudaki N, Khodadadi A, Talaiezhadeh A, Jodat H, Jodat J, Asadirad A. Study of the Relationship between ABO Blood Group Types and Breast Cancer and Cervix Cancer in Khuzestan Province, Iran. *IJHOSCR.* 2023 May 3; 65–74.
80. Dogan O. Evaluation of ABO/Rh blood group distributions in papillary thyroid cancer patients. *Medicine.* 2023 Aug 11;102(32):e34564.
81. Deniz MS. Distribution of ABO blood groups and Rh factor in benign and malign thyroid nodules. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 2023 Mar 27;6(2):462-6.
82. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Paunovic I, Diklic A, Kalezic N, Marinkovic J, et al. Risk Factors for Anaplastic Thyroid Cancer. *International Journal of Endocrinology.* 2014;2014:1-6.
83. Tam AA, Özdemir D, Fakı S, Bilginer MC, Ersoy R, Çakır B. ABO Blood Groups, Rh Factor, and Thyroid Cancer Risk: To ‘B’ or Not to ‘B’. *Endocrine Research.* 2020 Apr 2;45(2):137-46.
84. Mosbech J. ABO Blood Groups in Stomach Cancer. *Hum Hered.* 1958;8(3-4):219-27.
85. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *American Journal of Epidemiology.* 2010 Dec 1;172(11):1280-5. .
86. Vasan SK, Hwang J, Rostgaard K, Nyrén O, Ullum H, Pedersen OB, et al. ABO blood group and risk of cancer: A register-based cohort study of 1.6 million blood donors. *Cancer Epidemiology.* 2016 Oct;44:40-3.
87. Benigni R, Giuliani A. Tumor profiles and incidence in Europe: Robustness of spatial patterns of correlation, and their relation with allele frequencies of the ABO blood group system.. *Journal of Environmental Science and Health, Part C.* 2000 May;18(1):15.
88. Li N, Xu M, Li C, Ou W, Wang B, Zhang S, et al. Prognostic role of the ABO blood types in Chinese patients with curatively resected non-small cell lung cancer:a retrospective analysis of 1601 cases at a single cancer center. *Chin J Cancer.* 2015 Dec;34:1-8.