



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HİPERTİROİDİK HASTALARDA
TSH RESEPTÖR ANTİKORUNUN PAPİLLER TİROİD
KANSERLERİ AÇISINDAN TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Fariz HÜSEYNOV

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

ANKARA, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPERTİROİDİK HASTALARDA
TSH-RESEPTÖR ANTİKORUNUN PAPİLLER TİROİD
KANSERLERİ AÇISINDAN TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Fariz HÜSEYNOV

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gürkan Ersin DUMLU

ANKARA, 2020

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca olduğu gibi bu tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında benden bilgisini, yardımını ve zamanını esirgemeyen Doç. Dr. Gürkan Ersin DURLU'ya

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden, son saatine kadar cerrahi bilgi ve becerisini esirgemedi bana eğitim veren, yol gösteren, her zaman arka olan, babacan tavrıyla yaklaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet KILIÇ'a

İhtisasımdaki ilk günlerden başlayarak her zaman yanımda olan, cerrahi bilgi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bundan sonraki mesleki ve sivil hayatımda da yanımda olacaklarına inandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali COŞKUN'a, Prof. Dr. Abdussamed YALÇIN'a, Prof. Dr. Ahmet Keşşaf AŞLAR'a

İhtisas eğitimim boyunca bana yardım eden, hiç bir zaman zorda bırakmayan, eğitime katkıda bulunan, bu zor süreci benimle paylaşan Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalının tüm öğretim ve araştırma görevlilerine, Uzman abilerime, Asistan arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma

Her zaman arkamda dağ gibi duran babama, bu sürecin hem zor hem güzel anılarını benimle beraber yaşayan anneme

sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Fariz HÜSEYNOV

ÖZET

Hipertiroidik Hastalarda TSH-Reseptör Antikorumun Papiller Tiroid Kanseri Açısından Tanısal Değeri

GİRİŞ: Tiroid hastalıkları arasında hipertiroidizme en sık neden olan “Graves” hastalığıdır. Graves, otoimmün bir hastalık olup etiyoloji mekanizmaları tam olarak öğrenilmemiştir. Bu hastalıkta tiroid antijenlerine karşı oluşan antikorlardan Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb gösterilebilir. TRAb otoantikoru TSH-Reseptörlerine karşı oluşur ve Graves hastalığının klinik ve semptomlarının oluşmasında önemli rol oynar. Aynı zamanda Graves hastalarında TRAb düzeyi medikal tedavinin düzenlenmesinde ve postoperatif dönemin takibinde önem taşıyor.

Benign hastalıklar nedeniyle opere edilen hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde insidental kanser sonuçlarının arttığı görülmüştür. Bu tiroid kanserlerinin %80’i papiller tiroid kanseri olarak karşımıza çıkar. Benign nedenle opere edilen tiroid hastalarının büyük bir grubunu hipertiroidik hastalar oluşturur. Hipertiroidik hastalarda yüksek seyreden TRAb antikoru düzeyi ile tiroid kanserleri ve onların gelişmesi arasındaki ilişki mekanizmaları öğrenilmemiştir.

Bu nedenle biz çalışmamızda tiroid hastalarının büyük bir grubunu oluşturan hipertiroidik hastalarda pozitif TRAb düzeyinin preoperatif papiller tiroid kanseri tanısında belirteç olarak değerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL METOD: Çalışmamızda Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2006-2019 yılları arasında tiroid bezi hastalıkları nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Opere edilen 898 hastanın dosyası incelenirken preoperatif tanının hipertiroidik hastalık olmasına, laboratuvar değerlerinde TRAb otoantikor düzeyinin yüksek olmasına ve patoloji sonuçlarının papiller tiroid kanseri ile uyumlu olmasına dikkat edilmiştir. 898 hastadan 216’sı toksik guatr ön tanısıyla ameliyata alınmış ve 76 hastada patoloji sonucu papiller tiroid kanseri olarak raporlanmıştır.

Çalışmamızda hipertiroidik hastalarda cinsiyet, yaş, tiroid hormon T3, T4, TSH düzeyleri, anti-TPO, anti-Tg, TRAb otoantikoru değerleri, tümör boyutu, tümörlerin USG özellikleri, papiller tiroid kanserinin subtipleri gibi veriler karşılaştırılarak TRAb otoantikorumun PTC ile ilişkisi incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 216 kişinin yaş ortalaması 46.45 ± 13.22 'dir (min:19-max:73). TRAb ve tiroid dokusundan salınan diğer parametreler karşılaştırılınca TRAb'la TSH, T3, T4, anti-TPO arasında zayıf anlamlı ilişki olduğu görülmüştür.

Malign ve benign hastalarla TRAb arasında ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Benign ve malign ayrımında TRAb değerinin kullanılamayacağı, eğri altındaki alanın anlamlı çıkmadığı bulunmuştur ($p < 0.724$).

Yaş, cinsiyet ve TRAb değişkenlerinin dâhil edilerek kurulan ikili lojistik regresyon analizinde yaş arttıkça ($p < 0.001$) patoloji sonucunun malign çıkma ihtimalinin 1,05 kat arttığı görülmüştür.

USG sonucu diffüz olan hastalarda ve hiperekojen olan hastalarda TRAb pozitifliği anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

SONUÇ: TRAb değerlerinin preoperatif olarak hipertiroidik hastalarda papiller tiroid ca için prognostik anlamının belirlenmesine yönelik yapılan araştırmamızda TRAb'ın tiroid lezyonlarının benign/malign ayrımında iyi bir tanı testi olmadığı görülmüştür.

TRAb değeri hipertiroidik hastalarda preoperatif olarak papiller tiroid kanseri için bir tümör belirteci olarak kullanılamaz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: “Graves” disease is the most common cause of hyperthyroidism among thyroid diseases. Graves is an autoimmune disease and its etiology mechanisms are not fully understood. Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb can be shown among antibodies which occurs against thyroid antigens in this disease. TRAb autoantibody occurs against TSH-Receptors and plays an important role in appearance of the clinical and symptoms of Graves disease. At the same time, TRAb level is important in the regulation of medical treatment and follow-up of the postoperative period in Graves patients.

When the pathology results of the patients operated on for benign diseases were examined, it was observed that incidental cancer results increased. 80% of these thyroid cancers appear as papillary thyroid cancer. Hyperthyroid patients constitute a large group of thyroid patients operated for benign reasons. The relationship mechanisms between high TRAb antibody levels and thyroid cancers in hyperthyroid patients have not been learned.

Therefore, in our study, we aimed to investigate the value of positive TRAb level as a marker in the diagnosis of preoperative papillary thyroid cancer in hyperthyroid patients, which constitute a large group of thyroid patients.

MATERIAL METHOD: In our study, patients who were operated in Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine General Surgery Department and Atatürk Training and Research Hospital between 2006 and 2019 due to thyroid gland pathologies were evaluated retrospectively.

When examining the notes of 898 operated patients attention was paid to the following facts: preop hyperthyroid disease diagnosis, high TRAb autoantibody level in laboratory values and pathology results were compatible with Papillary Thyroid Cancer. 216 of 898 patients were operated with a pre-diagnosis of Toxic goiter and 76 patients were reported also papillary thyroid cancer as a result of pathology.

In our study, using data such as gender, age, thyroid hormone -T3, T4, TSH levels, anti-TPO, anti-Tg, TRAb autoantibody values, tumor size, USG features of tumors and subtypes of papillary thyroid cancers, we investigated the relationship between TRAb autoantibody and Papillary Thyroid Cancers.

RESULTS: The average age of 216 people participating in the study is 46.45 ± 13.22 (min: 19-max: 73). When other parameters released from TRAb and thyroid tissue were compared, it was seen that there was a weak relationship between TRAb and TSH, T3, T4 and anti-TPO.

ROC curve analysis was performed between malignant and benign patients and TRAb. It was found that the area under the curve was not significant ($p < 0.724$) and TRAb value could not be used for benign and malignant discrimination.

In the binary logistic regression analysis, which was established by including the variables of age, gender and TRAb, it was observed that the pathology result increased 1.05 times as the age increased ($p < 0.001$). It was observed that the coefficients of TRAb and gender variables were not significant.

TRAb positivity was significantly higher in patients with diffuse and hyperechogenic USG results

CONCLUSION: In our study which was meant to determine the prognostic significance of TRAb values for Papillary Thyroid Ca in preoperative hyperthyroid patients, it was seen that TRAb was not a good diagnostic test in the benign / malignant differentiation of thyroid lesions.

TRAb value cannot be used as a tumor marker for Papillary Thyroid Cancer in Hyperthyroid patients preoperatively.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Embriyoloji, Histoloji	4
2.2.1. Embriyoloji	4
2.2.2. Histoloji	6
2.3. Anatomi	7
2.4. Fizyoloji	17
2.5. Tanı Yöntemleri	23
2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri	23
2.5.2. Tiroid Görüntüleme Yolları	26
2.5.3. Tiroid Biyopsi Yöntemleri	28
2.6. Tiroid Benign Hastalıkları	32
2.6.1. Hipertiroidizm	32
2.6.2. Guatr	37
2.6.3. Soliter Tiroid Nodülü	38
2.7. Tiroid Malign Hastalıkları	41
2.7.1. Tiroid Kanser Gelişimi	41

2.7.2. Papiller Tiroid Kanseri (PTC)	46
2.7.3. Foliküler Tiroid Kanseri (FTC).....	54
2.7.4. Hürthle Hücreli Karsinom.....	56
2.8. Tiroid Otoantikorları.....	57
2.8.1. TRAb	57
3. MATERYAL METOD	62
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ	79
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZGEÇMİŞ.....	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGES	: Age.Grade.Extend.Size (yaş.evre.uzanım.boyut)
AMA	: Antimikrozomal antikor
AMES	: Age.Metastasis.Extend.Size (yaş.metastaz.uzanım.boyut)
AMP	: Adenozin monofosfat
Anti-TPO	: Anti-tiroidperoksidaz antikoru
ATA	: Anti-tiroglobulin antikor
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
c-AMP	: cyclic-Adenozin monofosfat
cm	: Santimetre
DIT	: Diiyodotirozin
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis koli
FDG	: Fluorodeoxyglucose
FNMTCT	: Familial NonMedullar Tiroid Kanser
FTC	: Foliküler Tiroid Kanser
GD	: Graves hastalığı
GI	: GastroIntestinal system
GO	: Graves oftalmopatisi
GTP	: Guanozin trifosfat
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi invazyon boyut
İTA	: İnterior Tiroid Arter
J123	: İyot 123
J131	: İyot 131
LATS	: Long Acting Thyroid Stimulator
M.Ö	: Milattan önce
MACİS	: Metastasis.Age.Completresection.İnvasion.Size (metastaz.yaş.rezeksiyon.)
MAPK	: Mitogen Activated Proteinkinase yolu
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MIT	: Monoiyodotirozin
mm	: Milimetre

MNG	: Multi Nodüler Guatr
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTC	: Medullar Tiroid Kanser
PET-CT	: Pozitron Emission Tomografi ve Bilgisayarlı Tomografi
PTC	: Papiller Tiroid Kanser
PTM	: Pretibialmiksodem
RAİ	: Radyoaktif iyot
RAİU	: Radioaktif iyot tutulumu / uptake
RLN	: Rekurren Laringeal Sinir
SLS	: Superior Larengeal Sinir
SLSED	: Superior Larengeal Sinir Eksternal dal
SLSID	: Superior Larengeal Sinir Internal dal
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
STA	: Superior Tiroid Arter
sTSH	: Serum Tiroid Uyarıcı Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBAb	: Tiroid Blocking antikor
TBG	: Tiroid Hormon Bağlayıcı Globulin
Tc99m	: Teknesyum 99 izomeri
TDG	: Toksik Diffuz Guatr
Tg	: Tiroglobulin
TGF- α	: Transforme edici büyüme faktörü alfa
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TMNG	: Toksik Multi Nodüler Guatr
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TPOAb	: Tiroid Peroksidaz Antikor
TR	: Tiroid hormon Reseptörü
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormon
TSAb	: Tiroid Stimulating antikor
TSH	: Tiroid Stimulating Hormon
TSHR	: TSH Reseptör

TSI : Tiroid Stimulating immünglobulin
tT3 : Total Triiyodotironin
tT4 : Total Tiroksin
USG : Ultrasonografi
WHO : World Health Organization



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. (A) 28 günlük embriyonun ve (B) 6. hafta sonundaki embriyonun farenks tabanı	4
Şekil 2.2. Brankial sistem	5
Şekil 2.3. Tiroid bezi ve foliküllerin yapısı.....	7
Şekil 2.4. Tiroid bezinin anatomisi.....	8
Şekil 2.5. Sağda 7. ve solda 5. servikal omur düzeyinden geçen boyun transvers kesitinde tiroid bezinin yerleşimi ve komşuluğu	9
Şekil 2.6. Berry ligamanının RLN ile yakın komşuluğu (önden görünüş)	11
Şekil 2.7. Berry ligamanının RLN ile yakın komşuluğu (sağdan görünüş)	11
Şekil 2.8. Tiroid bezinin vasküler anatomisi	13
Şekil 2.9. Superior larengeal sinir ve dallarının seyri	14
Şekil 2.10. Superior larengeal sinirin eksternal dalının seyri	15
Şekil 2.11. Superior larengeal sinirin eksternal dalının tiroid üst pedikül damarları ve üst polü ile olan ilişkisine göre tipler	15
Şekil 2.12. Hipotalamus-hipofiz-tiroid hormon aksı	18
Şekil 2.13. Tiroid hücre büyümesinde, fonksiyonundaki başlıca iletim yolları ve tiroid hormon sentezindeki ana basamaklar	19
Şekil 2.14. Tiroid hormonlarının moleküler yapısı	20
Şekil 2.15. Tiroid hormonlarının sentezi ve salınması	21
Şekil 2.16. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı	25
Şekil 2.17. Soliter Tiroid nodülüne yaklaşım ve tedavi.....	40
Şekil 2.18. RET Tirozinkinaz reseptörünün yapısı.....	44
Şekil 2.19. TRAB tipleri ve onların etki mekanizmaları	58
Şekil 2.20. TRAb ve Graves Hastalığı patojenezi	61
Şekil 4.1. TRAb değişkeni eğri altındaki alan	66
Şekil 4.2. Cinsiyet ve yaşa göre patoloji sonuçlarının kıyaslaması.....	68
Şekil 4.3. Cinsiyet ve yaşa göre TRAb sonuçlarının kıyaslaması.....	69
Şekil 4.4. Preoperatif ve patolojik tanıya göre TRAb pozitifliğinin kıyaslaması	70
Şekil 4.5. Lezyonun USG sonucuna göre TRAb pozitifliğinin kıyaslaması	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Tiroid nodüllerinde benign ve malign ayırımında kullanılan ultrasonografik kriterler	27
Tablo 2.2. İnce İyne Aspirasyon Biyopsisi, Bethesda sınıflandırma sistemi.	30
Tablo 2.3. Hipertiroidizmin ayırıcı tanısı.	32
Tablo 2.4. Nontoksik Guatr etyolojisi.	37
Tablo 2.5. Nonmedüller tiroid kanserinde ailesel kanser sendromları.....	39
Tablo 2.6. Tiroid kanseri etiyolojisinde etkili faktörler	42
Tablo 2.7. Tiroid kanseri ile ilişkili onkogenler	43
Tablo 2.8. Tiroid tümörögenezinde rol oynayan onkogenler, tümör suppressor genleri. ...	43
Tablo 2.9. Papiller tiroid karsinoma tipleri.....	48
Tablo 2.10. AMES ve AGES skorlamasına göre yüksek riskli hasta grupları	50
Tablo 2.11. MACİS skorlamasına göre puan hesaplanması için veriler tablosu	50
Tablo 2.12. MACİS skollama sistemine göre 20 yıllık mortalite oranları	50
Tablo 2.13. TNM evreleme sistemine göre tioid kanserlerinin evrelemesi.....	51
Tablo 2.14. TNM evreleme sistemine göre tioid kanserlerinin evrelemesi	52
Tablo 2.15. Papiller tiroid kanseri tedavisinde total tiroidektominin tercih edilme sebepleri	54
Tablo 2.16. Foliküler Tiroid karsinomda kötü prognostik faktörler	55
Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler	63
Tablo 4.2. Preoperatif ve patolojik tanımlar	63
Tablo 4.3. Hastaların evre, USG ve lokalizasyon bulguları	64
Tablo 4.4. Tiroid dokusu belirteçlerinin kalitatif sonuçları.....	64
Tablo 4.5. Tiroid dokusu belirteçlerinin ortalama kantitatif sonuçları	65
Tablo 4.6. Malignite hastalarında TRAb ve diğer tiroid belirteçleri arasındaki korelasyonlar	65
Tablo 4.7. TRAB değeri ROC eğri analizi	65
Tablo 4.8. Preoperatif tanıya göre tiroid parametreleri kıyaslamaları	66
Tablo 4.9. Yaş ve cinsiyete göre TRAB değeri	66
Tablo 4.10. Malign ve benign lezyonlarda TRAB sonuçlarının karşılaştırılması	67
Tablo 4.11. Binary lojistik regresyon sonuçları.....	67
Tablo 4.12. Cinsiyet ve yaşa göre patoloji sonuçlarının kıyaslanması	67

Tablo 4.13. Cinsiyet ve yaşa göre TRAB sonuçlarının kıyaslanması.....	68
Tablo 4.14. Preoperatif tanı, patolojik tanı ve evrelere göre TRAB pozitifliği kıyaslaması	69
Tablo 4.15. Tiroid parametreleri ile TRAB pozitifliğinin karşılaştırması.....	70
Tablo 4.16. USG sonucu ve Lokalizasyona göre TRAB pozitifliği kıyaslaması	71



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Normal tiroid histolojisi-foliküler hücrelerle çevrelenmiş kolloid	7
Resim 2.2. Kadavrada tiroid bezinin yerleşimi. Sol lob kaynaklı piramidal lob ve sağ superior tiroid arterin mediale deplase varyasyonulu seyri	17
Resim 2.3. Radyoaktif iyot ile tiroid görüntülemesi	27
Resim 2.4. A-Graves oftalmopatisi (ekzoftalm, proptozis, periorbital ödem, konjunktivada ödemi ve konjesyon) B-Pretibial miksödem (PTM)	33
Resim 2.5. Psammom cisimciği	47



1. GİRİŞ

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça fazla karşılaşılan hastalıklardan biridir. Tiroid hastalıkları; bezin fonksiyonel bozukluklarına, enflamatuar hastalıklarına, tümöral durumlara, otoimmün hastalıklara bağlı olarak kendini gösterir.

Hipertiroidizmde klinik bulgular kanda sirküle eden fazla miktarda tiroid hormonlarının etkisi üzerine gelişir. Kanda tiroid hormon düzeyinin yükselmesi onun üretiminin çoğalmasına veya salgısının artmasına bağlı farklı nedenlerle oluşabilir (Tablo 2.3.). Hipertiroidizme en sık neden olan hastalık toksik diffüz guatr - Graves hastalığıdır (%60-%80). Graves hastalığına kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla rastlanır. Graves 40 ila 60 yaşlarında daha çok görülen otoimmün bir hastalıktır.

Graves hastalığında otoimmüniteyi tetikleyen etiyoloji mekanizmaları tam olarak öğrenilmemiştir. Bir kez oluşan enflamasyon sonucunda sensitize olmuş T-helper lenfositler B-lenfositleri uyarır, böylece onlar da tiroid stimüle edici hormon reseptörü (TSH-R)'ne karşı antikor (TRAb) oluşturur. TSH reseptörü tiroid bezinin gelişiminden ve fonksiyonlarından başlıca sorumlu olan reseptördür ve tiroid onko-genezinde de önemli bir role sahiptir (20, 21).

TRAb tiroid uyarıcı etkisiyle (TSH ile aynıdır.) tiroistleri uyarak onların büyümesine, hormon üretiminin ve salgısının artmasına neden olur, bu durum hipertiroidizm bulgularının oluşmasıyla sonuçlanır. TRAb'ın hipertiroidizmde ekstratiroidal bulguların oluşmasındaki katkısı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Şekil 2.20).

TRAb'ın TSH ile aynı etkiyi göstererek dokunun hiperplazisine, bezde anjiogenezisin artmasına da neden olduğu düşünülür.

Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı oluşan TRAb (TSH Reseptör Antibodies) antikorları TSAb-tiroid uyarıcı ve TBAb-tiroid bloke edici etkilerine sahip subtiplere ayrılır. Graves hastalığı tanısında, onun ilaç tedavisinin ayarlanmasında, cerrahi tedavisi öncesi ve postoperatif dönemdeki takibi sürecinde TRAb düzeyinin klinik değeri RAİ tutulumu ve İİAB gibi tahlil yöntemleriyle beraber tutulmaktadır.

Tüm kanserlerin %1'ine neden olan tiroid kanserleri endokrin kanserleri arasında en sık görülenidir (%90). Her yıl yaklaşık 1 milyon hastadan 6'sı tiroid kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Tiroid kanser etiolojisinde birçok faktör (radyasyon, iyot eksikliği, ilaçlar, cinsiyet, yaş, çeşitli sendromlar) gösterilmektedir.

Tiroid kanserlerinin gelişiminin bazı onkojenler ve tümör süpresör genlerle ilişkili olduğu da öğrenilmiştir (Tablo 2.8.).

Tiroid parenkim hücrelerinden -foliküller hücrelerden gelişen diferansiyel kanserler-papiller, foliküler ve hürthle hücreli karsinomlara ayrılır. Diferansiyel tiroid kanserleri arasında papiller tiroid karsinomu %80 olarak görülür. Tiroid kanserleri genellikle yavaş hızla gelişir. Hastalığın tanısı hastaların şikâyeti, fiziki muayeneyi takiben radyolojik ve minimal invazif (İİAB) tanı yöntemleriyle konulur. Tiroid kanserlerinde genel tedavi cerrahidir (total tiroidektomi veya lobektomi).

Yaptığımız retrospektif çalışmada hipertiroidik hastalarda tiroid stimule edici reseptör antikorunun (TRAb) papiller tiroid kanserleri açısından tanısal değerinin olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tiroid glandının büyümesi anlamına gelen guatr (Latince boğaz “guttur” sözcüğünden) MÖ 2700 yıllarına ait kaynaklarda tanımlanmıştır (1). Galenus (MS 160-200) bu bezi “guddeyi” olarak, Vaselus (1545) ise “tiroid” olarak adlandırmıştır. Tiroid bezi İtalya’da Rönesans Dönemi’nde de tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. 1619 yılında Hieronymus Fabricius “guatr”ı tiroid glandının büyümesi olarak açıklamıştır. “Tiroid bezi” adını ilk kez Bartholomeus Eustachius kullanmıştır fakat yazılı kayıtlarda “tiroid glandı”nı 1656’da ilk kez Thomas Wharton “Adenographia” isimli kitabında tanımlamıştır (1, 2).

Tiroid kelimesi, Yunanca “kalkan” anlamına gelen “thyreoeides”ten alınmıştır. Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olsa da uzun yıllar tiroid fonksiyonları belirlenememiştir. 1776 yılında Albrecht von Haller tiroid glandının fonksiyonlarını larenksi kayganlaştırma, beyin şişmesini önlemek için kan deposu olma, kadınların boyunlarını güzelleştirme olarak söylemiştir (5).

Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tanımı 1786 yılında Parry, 1835 yılında Graves ve 1840 yılında Basedow tarafından yapılmıştır. Hipotiroidi tablosu 1850 ve 1875 yıllarında Curling ve Gull tarafından yapılmıştır (1, 3).

Çok yüksek ölüm oranı nedeniyle tiroid cerrahisi önceleri tehlikeli görülmüştür. İlk tiroid cerrahisi 1170 yılında Roger Frugardi tarafından yapılmıştır. Frugardi tiroid glandına dik olarak iki adet seton yerleştirmiş ve günde 2 defa olmakla bu setonları guatr ayrılana kadar sıkıştırmıştır. Yara yerini, yakıcı (kostik) pudra dökerek iyileştirmiştir (1, 3). 19. yüzyılın ortalarına kadar tiroid cerrahisi mortalite oranları %40’ın üzerinde olmakla farklı yöntemlerle yapılmıştır. Genel anestezi, asepsi ve hemostaz alanındaki gelişmelerden sonra tiroid cerrahisinde mortalite oranları azalmıştır (1). Tiroid cerrahisine öncülük ederek yön verenler Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894) ve Emil Theodor Kocher (1841-1917) olmuştur.

Tiroidektominin giderek başarılı olması ve uzun dönem sağ kalımın artması nedeniyle operasyon sonrası hastalarda daha önce belirlenmeyen klinik semptomlar, erişkin hastalarda

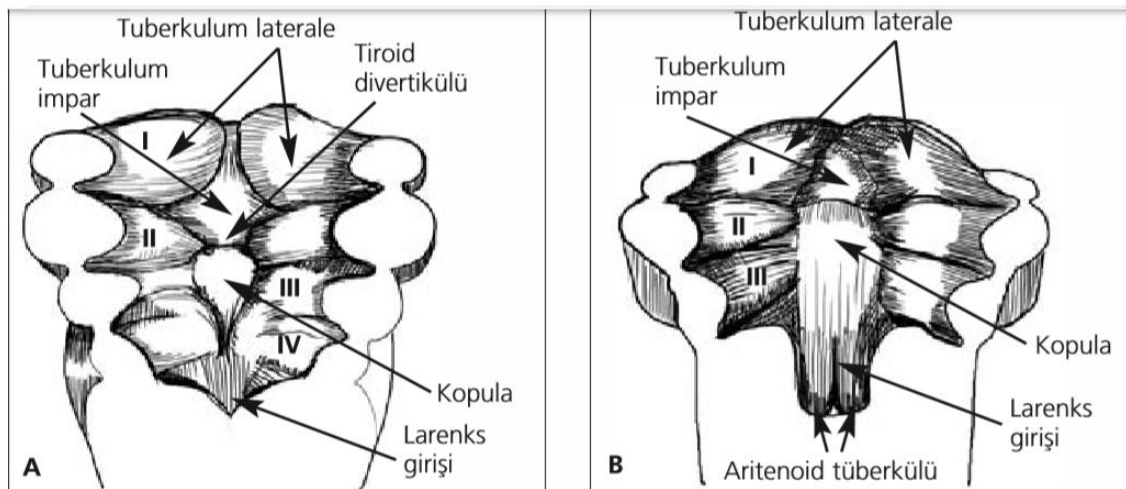
miksödem ve çocuklarda kretinizm bulguları ortaya çıkmıştır. Hastalarda gözlenen bu durumları Kocher “cachexia strumipriva” olarak adlandırmıştır. Kocher yanlış olarak bunu ameliyat sırasında trakeyaya yapılan travma sonrası gelişen kronik solunum sıkıntısı olarak tanımlamıştır. Felix Semon total tiroidektomi sonrası gelişen miksödemin tiroid fonksiyon eksikliği ile ilişkili olabileceğini ilk olarak vurgulamıştır (1). 1891’de George Murrey koyun tiroidinden hazırladığı ekstraktı deri altına enjekte ettikten sonra miksödemin iyileştiğini görmüştür. Edward Fox haftada bir kez yarım koyun tiroidinin ağız yoluyla alınmasının da miksödemin tedavisinde aynı etkiyi gösterdiğini bulmuştur (4). 1915 yılında Edward Calvin Kendall ilk kez tiroksini kristalize etmiştir (1, 2).

1909 yılında Emil Theodor Kocher tiroid glandı fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeni ile Nobel Tıp Ödülü’nü almıştır (1).

2.2. Embriyoloji, Histoloji

2.2.1. Embriyoloji

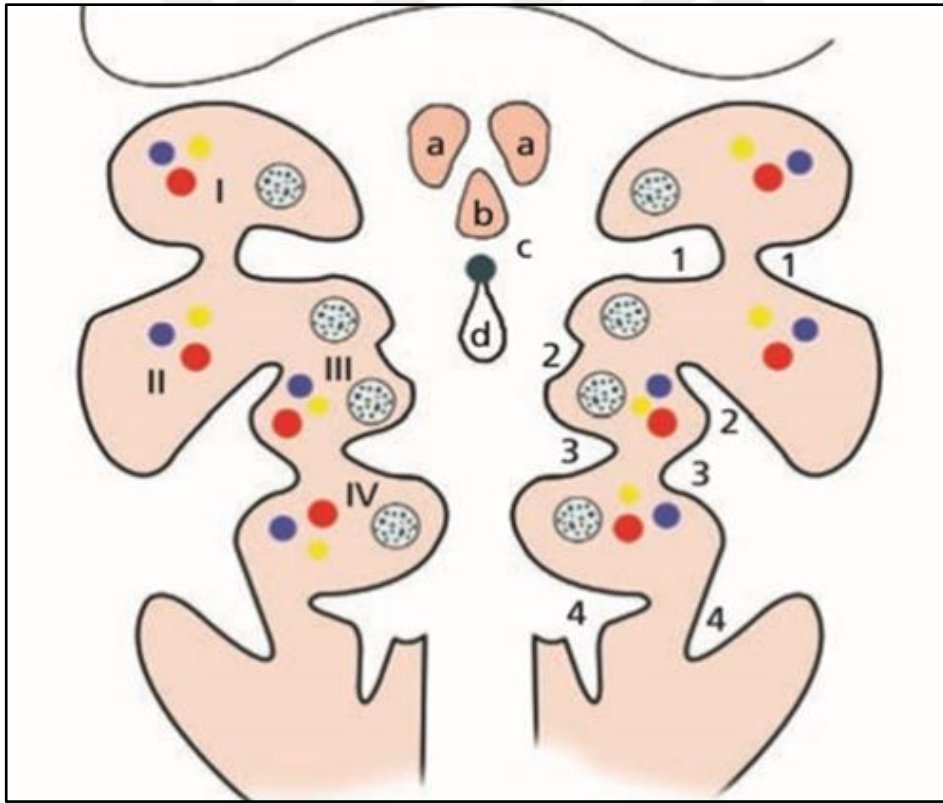
Tiroid bezi; endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde primitif barsak olan “foregut”ta gelişen farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar (Şekil 1.1). Bu ilk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasındadır ve foramen çekum olarak adlandırılır (8, 11).



Şekil 2.1. (A) 28 günlük embriyonun ve (B) 6. hafta sonundaki embriyonun farenks tabanı (8, 11)

Tiroid bezinin ilk yapısını oluşturan basit bir epitel kalınlaşması gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Tiroid divertikülü ilk aşamalarda gelişmekte olan miyokardial hücrelere bitişik olur. Gelişim sırasında tiroid divertikülü miyokard hücrelerini takip ederek kaudala doğru yer değiştirmeye başlar (9, 11). Bu hücre göçünü takiben tiroid divertikülü hücrelerini farengeal tabandaki (dil kökü) orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur (Şekil 2.1).

İlk aşamada içi boş bir yapı olan bu primordial divertikülün gestasyonel gelişim sırasında kaudal yer değişiminin sonunda içi dolar ve 2 loblu bir şekil alır. Migrasyon zamanı primordial divertikül hyoid kemik ve larengeal kıkırdakların önünden geçerek son pozisyonuna ulaşır. Tiroid bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu alır. Gestasyonel gelişimin 7. haftasının sonunda tiroid bezi kaudal migrasyonunu bitirmiş ve trakeanın önünde anatomik yerine ulaşmış olur (9, 11).



Şekil 2.2. Brankial sistem (9, 11).

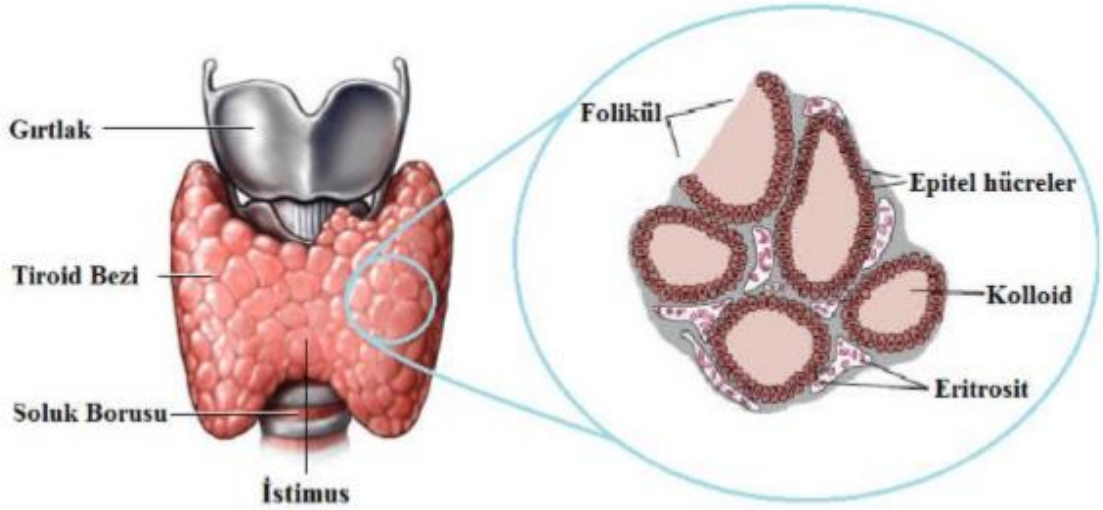
Tiroglossal duktus gelişimin ikinci ayında fragmente olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasında, ortada foramen çekum şeklinde kalır.

Tiroglossal duktusun distalindeki hücreler ise tiroid dokusuna diferansiye ederek tiroositlere dönüşür ve bezin piramidal lobunu oluşturur. İlk aşamada solid ve kompakt yapı olan tiroid bezi fetal gelişimin 3. ayında tübüler özellikli bir yapıya dönüşerek organize olur. İlk aşamada kolloidsiz foliküler yapılar oluşur, 12. ve 13. haftalarda ise foliküller içinde kolloid birikmeye başlar. Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişir ancak iyodid konsantre etmeleri ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftadan olur (12).

Parafoliküler hücreler, C hücreler tiroid bezi içinde yer alan ve kalsitonin sekresyonunu sağlayan hücrelerdir. Migrasyon sırasında tiroid lobları “ultimobrankial cisim” ile temas eder ve “C hücreler” tiroid bezi içine infiltre olur (12). Gestasyonel gelişim sırasında dördüncü ve beşinci brankial poşların füzyonu sonrasında ortaya çıkan farengial poşlardan en son gelişen bilateral yapı “ultimobrankial cisim” olarak adlanır. Parafoliküler hücreler ultimobrankial cisim adı verilen bu yapıda oluşur. Migrasyon zamanı nöral krest bölgesinden göçen tiroid divertiülü hücreleri ultimobrankial cismi infiltre eder yani C hücreler nöral krest kaynaklıdır (9, 11). Parafoliküler hücreler tiroid dokusunun lateral loblarının orta ve üst 1/3’lük kısımlarında daha çok dağılım göstermektedir. Bu nedenle parafoliküler hücrelerden köken alan medüller tiroid karsinomu tipik olarak lateral lobların üst ve orta 1/3’ünden gelişmektedir.

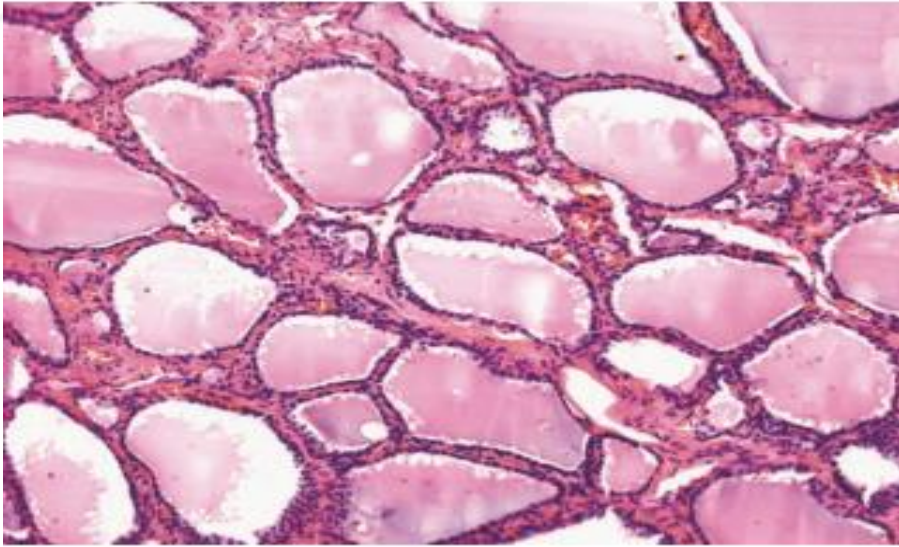
2.2.2. Histoloji

Mikroskopik olarak tiroid bezi 20’den 40’a kadar folikülerden oluşan lobüllere ayrılmıştır (Şekil 2.3). Sferik olan foliküller-periferde kuboidal epitel hücrelerinden ve ortada pituiter hormon olan TSH’nin etkisi altında bu epitelial hücrelerden salgılanan kolloidden oluşmuştur. Tiroidin foliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır (Resim 1).



Şekil 2.3. Tiroid bezi ve foliküllerin yapısı

Tiroid bezinde olan 2. grup hücreler parafoliküler hücreler veya C hücrelerdir. C hücreler interfoliküler alanda gruplar veya tek hücreler hâlinde daha çok tiroid loblarının üst pollerinde gözlenir. Bu parafoliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin hormonu salgılanmaktadır.

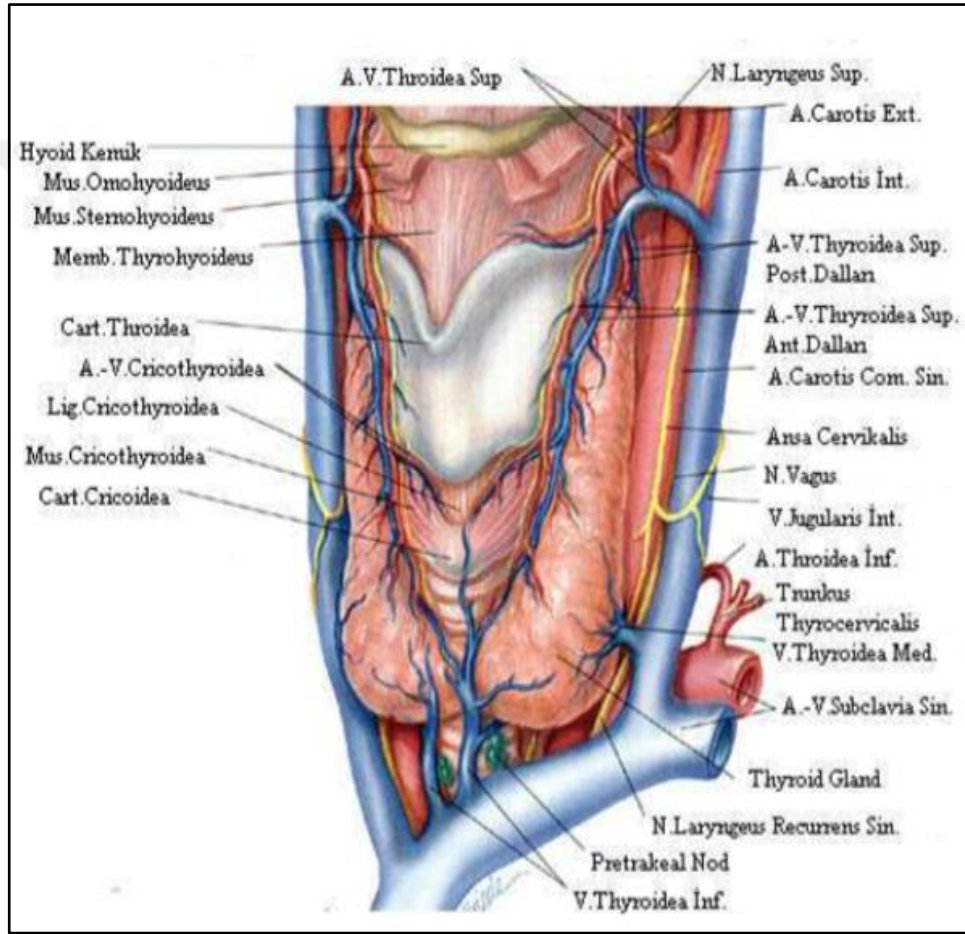


Resim 2.1. Normal tiroid histolojisi-foliküler hücrelerle çevrelenmiş kolloid (1)

2.3. Anatomi

Tiroid bezi; boynun anteriorunda, strep kaslarının arkasında, 5. servikal ve 1. torakal vertebralar arasında yerleşmiş, kahverengi yumuşak konsistensiyalı oldukça vaskülarize bir

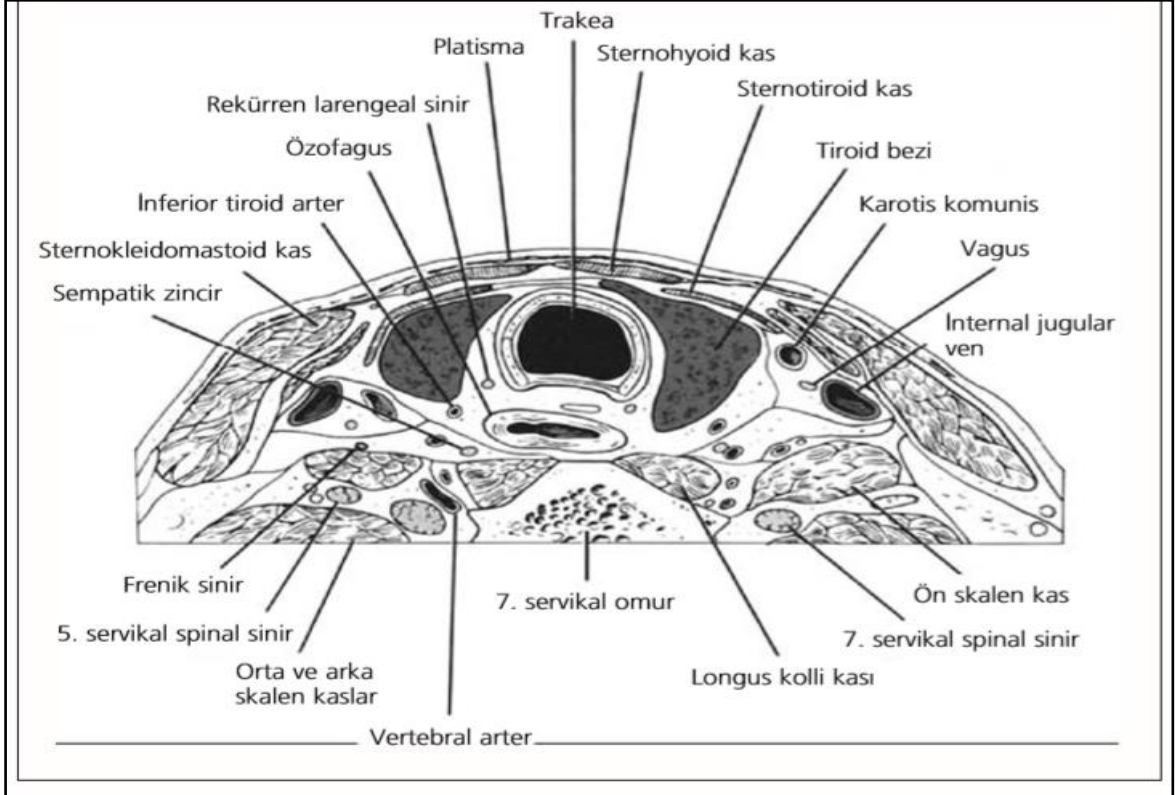
endokrin organdır. Tiroid bezi farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir (Şekil 2.4). Endokrin bezlerden en büyük olan tiroid bezinin ağırlığı kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 20 g kadardır. Tiroid bezi kadınlarda biraz daha büyük ve ağır olur. Menstruasyon ve gebelik dönemlerinde fizyolojik olarak daha da büyür. Ayrıca diyet yapan ya da alınan iyotun yetersiz olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde tiroid bezinin büyüklüğü ve ağırlığı belirgin olarak artar (22, 24). H veya U şeklinde olan tiroid bezi 2 adet lateral lob ve bunları bağlayan median bir istmustan oluşmuştur. Isthmus yaklaşık olarak 12-15 mm yüksekliğinde bir yapıdır (Resim 2).



Şekil 2.4. Tiroid bezinin anatomisi

Tiroid lobları; tepeleri yukarıda, tabanları aşağıda olan birer piramit şeklindedir. Lobların tepe kısmı yukarı ve dış tarafa doğru yönelmiş olup tiroid, kıkırdığın alt ve orta 1/3'ünün birleşim yeri hizasında bulunur. Aşağıda olan tabanları ise 5-6. trakea halkaları veya 1. torakal vertebra hizasında yer almaktadır. Lobların boyutu vertikal uzunluk olarak 5 cm, genişlik olarak 2-2,5 cm ve derinlik olarak da 1-1,5 cm kadardır. Tiroid loblarının konveks olan dış yüzünü dışarıdan içeri doğru cilt, cilt altı yağ dokusu, boynun yüzeysel ve

derin fasyaları, kısmen sternokleidomastoid kası, omohyoid kasın üst karnı, sternohyoid ve sternothyroid kasları örter. Tiroid bezini boynun derin fasyasının devamı olan pretrakeal fasya sarar. Bu fasya beze sıkıca sarılı olmadığı için bezin esas kapsülünden (fibröz kapsül) kolayca sıyrılabilir. Lobların iç yüzleri trakea, tiroid kıkırdağın alt bölümü, krikoid kıkırdağın yan kısmı, inferior farengeal konstriktör kas, özofagus, Superior Tiroid Arter (STA), İnferior Tiroid Arter (İTA), superior paratiroid, inferior paratiroid ve Rekürren Larengeal Sinir (RLS) ile komşudur (Şekil 2.5). Bezin ince olan ön kenarı yukarıdan aşağıya ve biraz da dıştan içe doğru uzanarak alt bölümde boynun orta hattına yaklaşır. Daha kalın olan arka kenarı ise paratiroid bezler ve damar sinir paketi ile komşuluk yapmaktadır (22, 25). Tiroidin isthmus parçası yaklaşık 1,5 cm kalınlıkta olup trakeal halkalar hizasında yer alır ve tiroidin lateral loblarının alt 1/3'ünü orta hatta birbirine bağlar. İsthmus orta hatta sadece cilt ve fasya ile örtülüdür, yanlarda ise kısmen sternothyroid kas tarafından sarılıdır. Anterior juguler ven isthmusun ön yüzünden geçer. Her iki tarafın STA'ları arasında yer alan anastomotik bir dal da isthmusun üst kenarı boyunca seyredir. Alt kenarında ise inferior tiroid ven bulunur. İsthmus nadiren bulunmayabilir, bu durumda tiroid iki bağımsız lateral lobdan oluşur (22, 23, 25).



Şekil 2.5. Sağda 7. ve solda 5. servikal omur düzeyinden geçen boyun transvers kesitinde tiroid bezinin yerleşimi ve komşuluğu (22, 25)

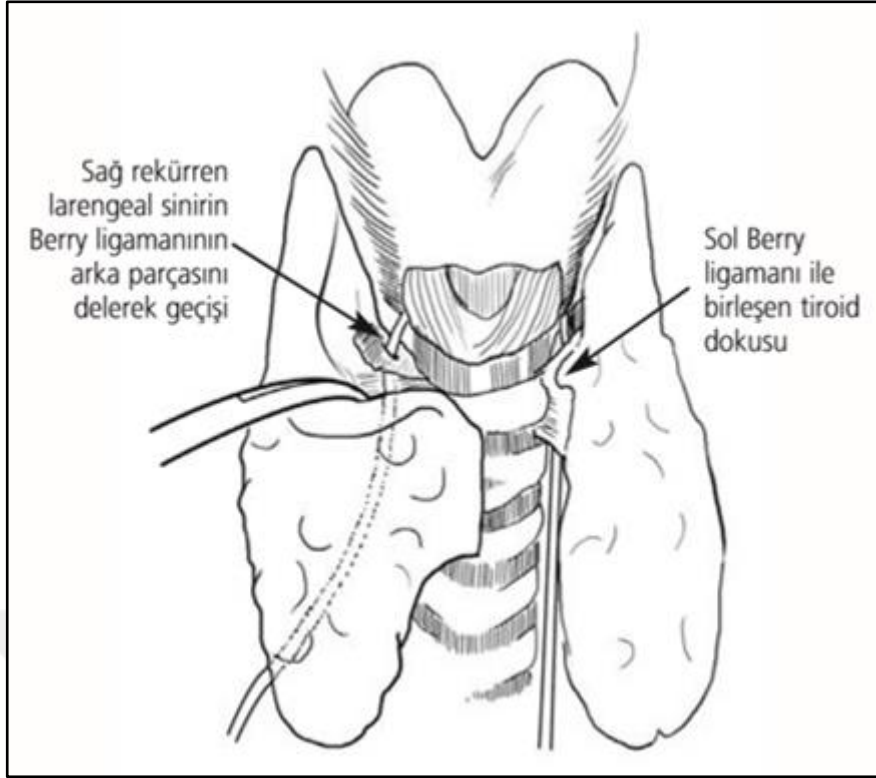
Olguların %40-50'sinde piramidal lob adı verilen üçüncü bir lob daha bulunur (Resim 2.2). Bu lob isthmusun üst kenarından veya isthmusa komşu lateral lobların iç kenarından (genellikle sol lob) hyoid kemiğe doğru uzanır. Bazen piramidal lob asıl bezden ayrı bir bölüm olarak, bazen de birkaç bölüme ayrılmış küçük kümeler (aksesuar tiroid bezi) hâlinde bulunabilir. Piramidal lob tiroglossal kanalın alt ucunun açık kalması nedeni ile oluşur. Bu kanal embriyoda dilde bulunan “foramen caecum” a açılır (26).

Tiroid Bezinin Kapsülleri ve Ligamanları: Tiroid bezinin biri içte diğeri dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İç kapsüle fibröz (gerçek) kapsül adı verilir. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül bez dokusuna sıkıca yapışıktır ve bez parenkimasına uzantılar göndererek onu küçük lobüllere ayırır. Lobüller ise stroma içinde gömülü foliküller tarafınca oluşturulmaktadır.

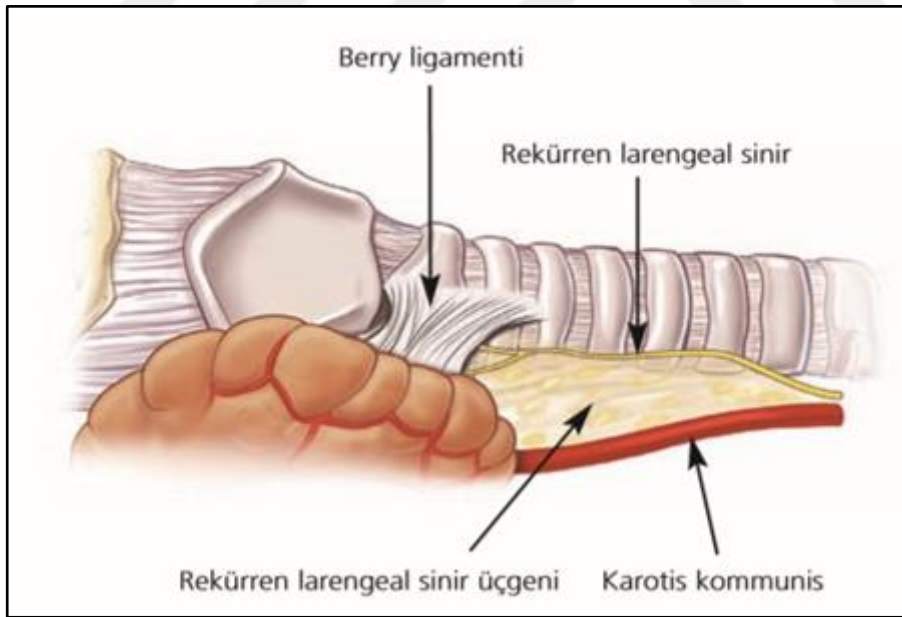
Fibröz kapsülün içinden yapılan ve subkapsüler disseksiyon tekniği olarak tanımlanan tiroidektomi; hastalarda malign doku bırakma potansiyelinin yüksek olması, geride kalan rezidü tiroid dokusunun kabul edilemeyecek kadar fazla olması ve posterior suspansuar ligaman düzeyinde RLS'nin zedelenme riskini içermesi nedeni ile güncel tiroid kanseri cerrahisinde yapılmamaktadır. Bu nedenle cerrahi esnasında tiroid bezinin iç kapsülünün dışında kalınmasına ve tiroid bezinin fibröz kapsül bütünlüğünün korunarak çıkarılmasına özen gösterilmelidir.

Dıştaki kapsül ise boynun derin fasyasının devamıdır. Pretrakeal fasya adı verilen bu kapsül içindeki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Cerrahi esnasında infrahyoid kaslar laterale doğru ekarte edildiğinde strep kaslarla tiroidin gerçek fibröz kapsülü arasında görülen, örümcek ağına benzetilen bu ince fasya “peritiroidal kılıf” olarak da isimlendirilir. Paratiroid bezler, İTA ve RLS bu iki kapsülün arasında bulunur (22, 27).

Anterior suspansuar ligaman; üst servikal trakeanın orta hattı ve paramedian bölgesinden başlayarak isthmusun iç yüzüne doğru uzanan bir ligamandır. Berry ligamanı (posterior suspansuar ligaman), tiroid bezini larengotrakeal komplekse bağlayan temel yapıdır (Şekil 2.6). Anatomik olarak tiroidin dış kapsülünün yoğunlaşarak ligaman hâlini almış bir bölümü olan Berry ligamanı bu bölgede gerçek kapsülün bir bölümü ile iç içe geçmektedir. Berry ligamanı krikoidin posterolateral yüzü, trakea halkaları, bazen de ek olarak 3. trakea halkasından başlar ve her iki yanda tiroid lobunun medial derin yüzünde sonlanır (22, 23).



Şekil 2.6. Berry ligamanının RLN ile yakın komşuluğu (önden görünüş) (28)



Şekil 2.7. Berry ligamanının RLN ile yakın komşuluğu (sağdan görünüş) (8, 13)

Berry ligamanı, anterior suspansuar ligamana göre çok daha güçlü ve daha vasküler bir yapıdır. İTA'nın bir dalı Berry ligamanının alt kenarı boyunca yer alır ve tiroidektominin son safhasında kanamaya neden olabilir. Berry ligamanı ayrıca tiroid dokusu ile çok yakın

ilişkidedir ve hatta iç içe bulunabilir. Berry ligamanının RLS ile de yakın komşuluğu vardır (Şekil 2.7). Yapılan çalışmalarda RLS'nin %10-38 oranında Berry ligamanının içinden geçtiği saptanmıştır. Berry ligamanının kaudalindeki tiroid bezinin posterolateral lobu “Zuckermandl tüberkülü” olarak isimlendirilir. Tiroid dokusunun bu lobülünün RLS ile değişken bir ilişkisi vardır ve sinirin distal bölümünün disseksiyonunu güçleştirir. Berry ligamanının güçlü ve vasküler yapısı, RLS'nin Berry ligamanının içinden geçebilmesi, RLS'nin ekstralarengeal olarak dal verdiği durumlarda bu dalları Berry ligamanının inferiorunda vermesi, RLS'in larenkse girdiği alanda Berry ligamanı hizasında dirsek yapabilmesi ve tiroid dokusu ile Berry ligamanı arasındaki yakın bazen de iç içe olan ilişki nedeniyle bu bölge tiroidektomi esnasında disseksiyonu en güç olan bölgedir.

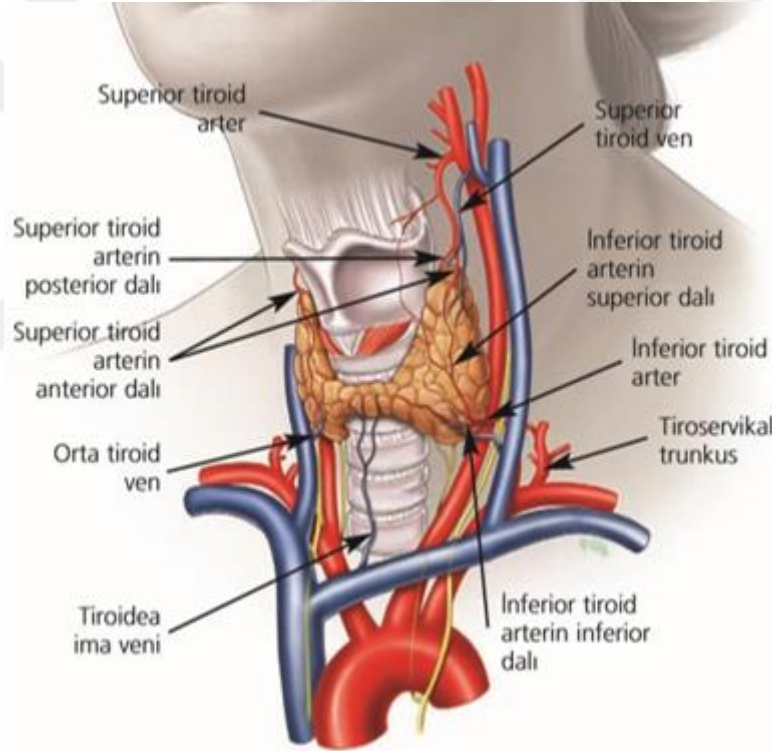
Tiroid bezinin lateral yüzeyi sternotiroid kas ile kaplıdır ve bu kasın tiroid kıkırdağa oblik olan bağlantısı tiroid bezinin üst polünün tirohyoid kasın altından yukarıya doğru uzanmasına engel olur (Resim 2.2). Daha anteriorda sternohyoid ve omohyoid kasın üst karnı aşağıdan sternokleidomastoid kasın ön kenarı tarafından kapatılır. Sternohyoid ve sternotiroid kaslar orta hatta avasküler bir fasya ile birleşir. Tiroidektomi sırasında işte bu orta hattan girilerek beze ulaşılabilir. Eğer daha iyi bir ekspozisyon sağlanması için strep kaslar kesilecekse bu insizyonun boyunda olabildiğince yukarıda yapılmasında yarar vardır çünkü bu kasların motor innervasyonunu sağlayan ve ansa servikalisten gelen sinir lifleri kaslara inferiordan girer (7, 13).

Tiroid Bezinin Kanlanması ve Lenfatik Drenajı: Tiroid bezinin arteryel kanlanması iki taraflı olarak eksternal karotisin ilk dalı olan STA ve sukavian arterden çıkan tiroservikal trunkusun dalı İTA ile olur (Şekil 2.8). Olguların yaklaşık %10'unda brakiosefalik arterden çıkan “arteria tiroidea ima” da bezin kanlanmasına katkıda bulunur. Gramı başına dakikada aldığı 4-6 ml kan ile tiroid bezi vücutta adrenal bezden sonra en yoğun kanlanması olan organdır, bu kanlanma miktarı ile tiroid bezi böbrek, beyin ve kalp gibi organlardan daha fazla kan almaktadır (22, 25).

STA genellikle ilk dal olarak eksternal karotisten çıkmakla beraber ender olmayarak karotis kommunisten de çıkabilir. Bu arter aşağıya, tiroid bezinin üst polüne doğru seyrederken eksternal larengeal sinir ile yakın komşuluk gösterir. Tiroide ulaştıktan sonra STA anterior ve posterior dallar olmak üzere iki dala ayrılır (Şekil 2.8). Anterior dal ipsilateral tiroid lobunun medial sınırı boyunca önce aşağı sonra mediale doğru seyrederken

isthmusun üst kenarında karşı STA'nın anterior dalı ile anastomoz yapar. STA'nın posterior dalı ise İTA'nın superior dalı ile anastomoz yapar.

İTA tiroid bezini besleyen ana arterdir. Tiroservikal trunkustan çıktıktan sonra anterior skalen kasın üzerinde yukarı doğru çıkar. Daha sonra karotis kommunisin altından geçer ve longus kolli kası boyunca aşağı doğru ilerleyerek (İsminin belirttiğinin aksine alt pol hizasında değildir.) orta pol hizasında tiroid bezine ulaşır. Tiroid bezi hizasında superior ve inferior olmak üzere iki dala ayrılır. Superior dal, bezin arka kenarı boyunca yukarı çıkarak STA'nın posterior dalı ile anastomoz yapar ve superior paratiroid bezini kanlandırır. Inferior dal ise tiroid bezinin alt bölümünü ve inferior paratiroid bezini kanlandırır. Olguların %0,2-%6'sında (genellikle solda olmak üzere) İTA bulunmaz.



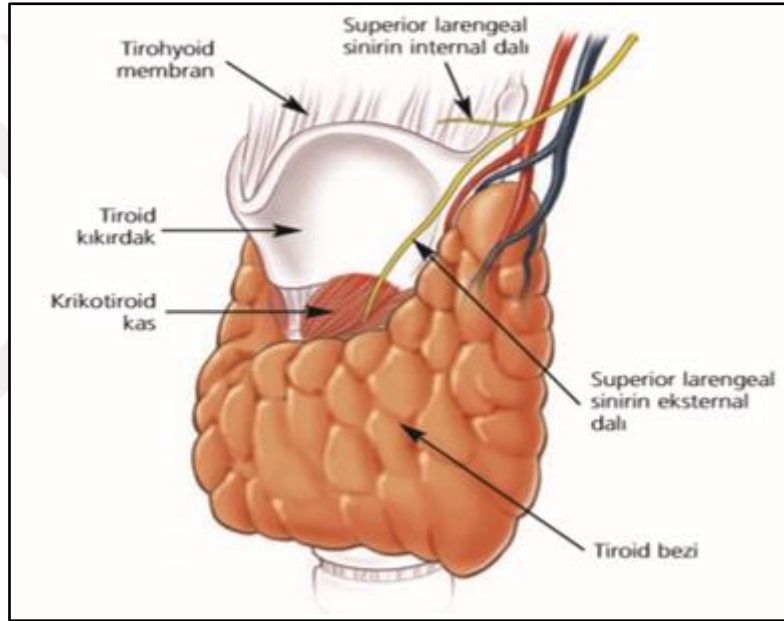
Şekil 2.8. Tiroid bezinin vasküler anatomisi (13, 14)

RLS ile İTA arasında değişken bir ilişki vardır. RLS, İTA'ya göre daha yüzeysel, daha derinde veya İTA'nın dalları arasında bulunabilir. Değişmeyen temel ilişki ise her ikisinin birbiri ile çaprazlaşan yapılar olmasıdır (22, 28, 29).

Venöz drenaj parankim içinde anastomoz yapan iki veya üç çift ven tarafından sağlanır. Superior tiroid ven STA'ya eşlik eder, doğrudan veya fasiyal ven ile birlikte internal juguler vene boşalır. Orta (middle) tiroid ven yaklaşık %50 oranında bulunur ve

kendisine eşlik eden bir arter olmaksızın doğrudan internal juguler vene boşalır. İnferior tiroid venler ise aşağıda kendi taraflarındaki brakiosefalik trunkusa dökülür. Alt tiroid venler, trakeanın önünde anastomoz yaparak “pleksus thyroideus impar” adı verilen bir venöz pleksus da oluşturabilir (29, 30).

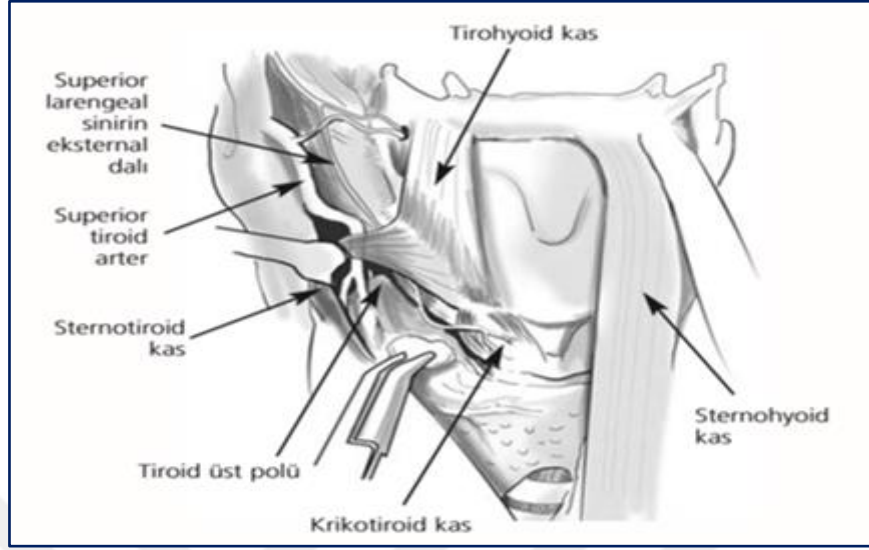
Tiroidin lenfatik drenajı lateralde arteryel pedikülleri izler. Lenfatik damarlar yukarıya doğru STA’yı, aşağıya doğru ise İTA’yı izleyerek juguler zincir boyunca yer alan lenf nodlarına ulaşır. Bu iki arterin arasında kalan bölgelerdeki lenfatikler doğrudan juguler lenfatiklere boşalabilir. Tiroid bezinin medial yüzü yukarıda digastrik lenf nodlarına, aşağıda ise pretrakeal ve brakiosefalik lenf nodlarına direne olur (29).



Şekil 2.9. Superior larengeal sinir ve dallarının seyri (31, 32)

Superior Larengeal Sinir (SLS): X. kranyal sinirin ilk dallarından biridir ve nodose ganglion seviyesinde n.vagus’tan ayrılır. SLS servikal sempatik trunkusun anteriorundan, karotisin ise posteriorundan geçerek inferomedialde tirohyoid membrana doğru ilerler. İnternal karotisin posteriorundan geçerken SLS internal (SLSID) ve eksternal (SLSED) olmak üzere iki ayrı dala ayrılır (Şekil 2.9). SLSID tirohyoid membran seviyesinden superior larengeal arter ile birlikte larenkse girer ve larenksin supraglottik bölümünün innervasyonunu sağlar. SLSED ise karotisin posteriorundan geçtikten sonra STA’nın posteriorundan aşağı doğru inerek krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağı doğru iner (Şekil 2.10). SLSED krikotiroid kasın tek motor siniridir; hasarlanması durumunda oluşan

krikotiroid kas paralizisinde sesin temel frekansı düşer ve ses performansı özellikle yüksek frekanslı seslerde bozulur.



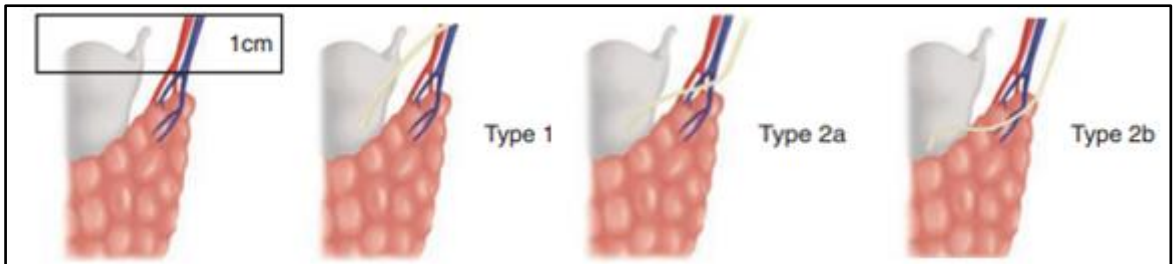
Şekil 2.10. Superior larengal sinirin eksternal dalının seyri (31, 32)

Tiroidin üst pedikülü ile olan ilişkisi nedeniyle SLS ve özellikle SLSED son 20 yılda artan oranda ilgi çekmiştir. Cernea ve arkadaşları, 1992 yılında yaptıkları çalışmada SLSED’i tiroid üst pedikül damarları ve tiroidin üst polü ile olan ilişkisine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır (32, 34) (Şekil 2.11):

*Tip 1: SLSED tiroid üst pedikül damarlarını üst tiroid polünden çizilen horizontal çizginin 1 cm veya daha yukarısında çaprazlar.

*Tip 2a: SLSED tiroid üst pedikül damarlarını üst tiroid polünden çizilen horizontal çizginin 1 cm’den daha yakın mesafede çaprazlar (%20 görülür.)

*Tip 2b: SLSED üst tiroid polünden çizilen horizontal çizginin altında yer almaktadır.



Şekil 2.11. Superior larengal sinirin eksternal dalının tiroid üst pedikül damarları ve üst polü ile olan ilişkisine göre tipler (1)

Rekürren Larengeal Sinir (RLS): Larenksin intrinsek kaslarını innerve eder ve glottik düzeyde larenksin duysal innervasyonunu sağlar. RLS sağ tarafta subklavian arterden, sol tarafta ise arkus aorta düzeyinde vagus'tan ayrılır (Şekil 2.5). Sinirler daha sonra superiora ve mediale trakea-özofageal oluğa doğru ilerleyerek özofageal ve trakeal dallarını verir. Sol taraftaki RLS trakea-özofageal olukta yukarı doğru ilerlerken sağ taraf genellikle trakea-özofageal oluğun bir miktar lateralinde kalır. Bu nedenle iatrojenik olarak hasarlanma riski sağ tarafta daha fazladır. RLS ile İTA arasında değişken bir ilişki vardır. RLS, İTA'ya göre daha yüzeysel olabileceği gibi daha derinde veya İTA'nın dalları arasında bulunabilir. Bu değişken ilişki nedeni ile RLS hasarından kaçınmak için İTA ve dallarının sinir tanındıktan sonra bağlanması en uygun yaklaşımdır. Sinir trakea-özofageal oluk bölgesinde yukarı doğru ilerlerken tiroid bezinin posterior kenarı ile yakın ilişkidedir. Tiroidektomi esnasında tiroid bezi mediale doğru çevrildiğinde, sinirin özellikle daha lateralde yer aldığı durumlarda tiroid bezine yapışık olabileceği akılda tutulmalıdır (Şekil 2.5, Şekil 2.6). Olguların %35-80'inde RLS larenkse girmeden önce ekstralarengeal olarak dallara ayrılır. Genelde tipik ekstralarengeal dallanma şekli anterior (motor) ve posterior (duysal) dal olarak iki dalın bulunması şeklinde olur. Ancak literatürde 2-8 adet ekstralarengeal dal da tanımlanmıştır. Nonrekürren larengeal sinir %0,3-0,8 olguda bildirilmiştir. Nonrekürren larengeal sinir vagus'un servikal bölümünden larenks veya tiroid bez hizasında çıkar ve aşağıdan dönen bir halka yapmaksızın doğrudan krikotiroid eklem seviyesinde larenkse girer. Bu durum çoğunlukla sağ tarafta bildirilmiştir ve subklavian venin retro-özofageal yerleşimi ile birlikte görülür. Sol tarafta da ender olarak nonrekürren larengeal sinir bildirilmiştir (31).

Tiroglossal Kanal Kisti: En sık görülen konjenital servikal anomalidir. 8. gestasyonel haftada kaybolması beklenen tiroglossal kanalın kapanmayarak kısmen veya tamamen açık kalması sonucunda ortaya çıkar. Kist, tiroid epiteli içerir. Sıklıkla asemptomatiktir, bazen enfekte olabilir. Boyun orta hatta genellikle 1-2 cm çapında düzgün yüzeysel kitle şeklindedir ve dilin dışarı çıkarılması ile yukarı doğru yer değiştirir. Fiziki muayene bulguları genellikle tanı için yeterlidir. Ultrason, kisti tanımlamada yararlıdır. Cerrahide rekürrensin önlenmesi için kistin hyoid kemiğin santrali ile birlikte rezeksiyonunu içeren "sistrunk ameliyatı" uygulanır. Tiroglossal kanal kistinden %1 hâlde tiroid kanseri gelişebilir, bu da sıklıkla papiller tiptedir (%80).



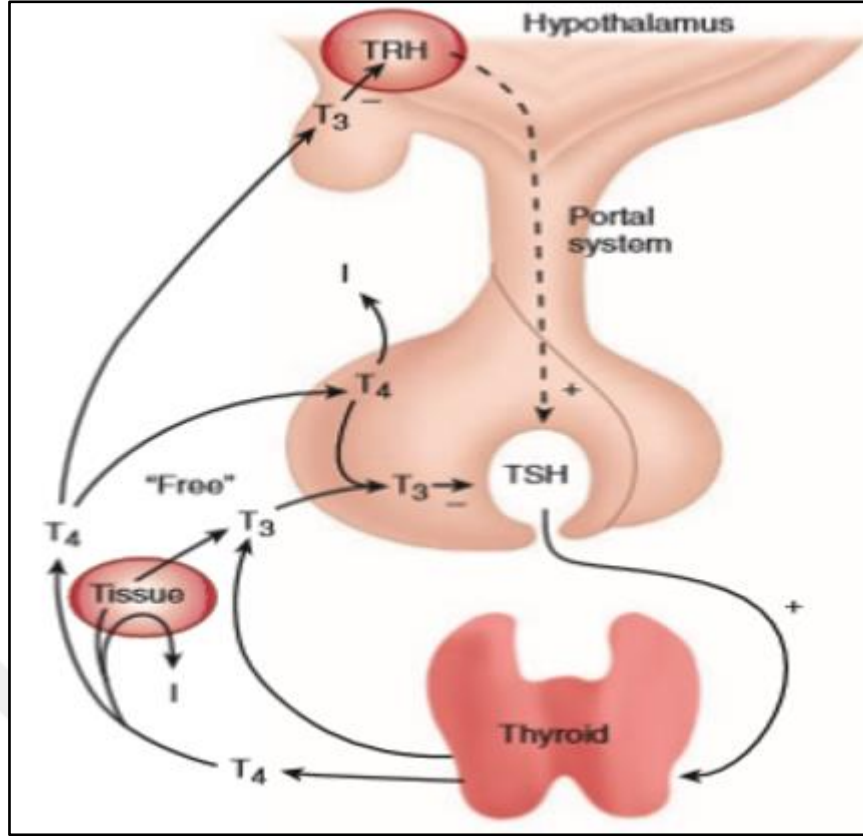
Resim 2.2. Kadavrada tiroid bezinin yerleşimi. Sol lob kaynaklı piramidal lob ve sağ superior tiroid arterin mediale deplase varyasyonulu seyri (15)

2.4. Fizyoloji

Tiroid hormonlarının salgısı “hipotalamus-hipofiz-tiroid” aksı ile kontrol edilmektedir (Şekil 2.12). Hipotalamustan TRH (thyrotropin-releasing hormone) salgılanır, o da hipofizden TSH (tiroid stimulating hormon) salgısını tetikler. TRH hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında parvosellüler nöronal sistemde üretilir ve aksonlar tarafınca median eminencedeki primer pleksusa taşınır. Takiben TRH hipofiz portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır ve burada TSH üretimi ve salınımını tetikler (1, 35).

TSH tiroid bezinin sellüleritesinin ve vasküleritesinin artmasına ek olarak iyot tutlumunu ve tiroid hormonlarının salgısını da artırır. TSH T3 ve T4 hormonlarının üretimini ve salınımını uyarırken kandaki T3 ve T4’ün artışı, hipofizden TSH salınımını baskılar. TSH’nin sentez ve salınımına TRH, alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları ise inhibe edici etki eder.

Tiroid bezi TSH’den bağımsız olarak da otheregulyason fonksiyonuna da sahiptir. Düşük miktarda iyot alımı durumunda tiroid bezi T4 değil, T3 üretimini artırır, bu da sonuçta salgılanan hormonun etkinliğini yükseltir. Fazla miktarda iyot alınması hâlinde ise hormon sentez ve salgısı otheregulyasyonla azaltılmaktadır.



Şekil 2.12. Hipotalamus-hipofiz-tiroid hormon aksı (1)

İyot Metabolizmi

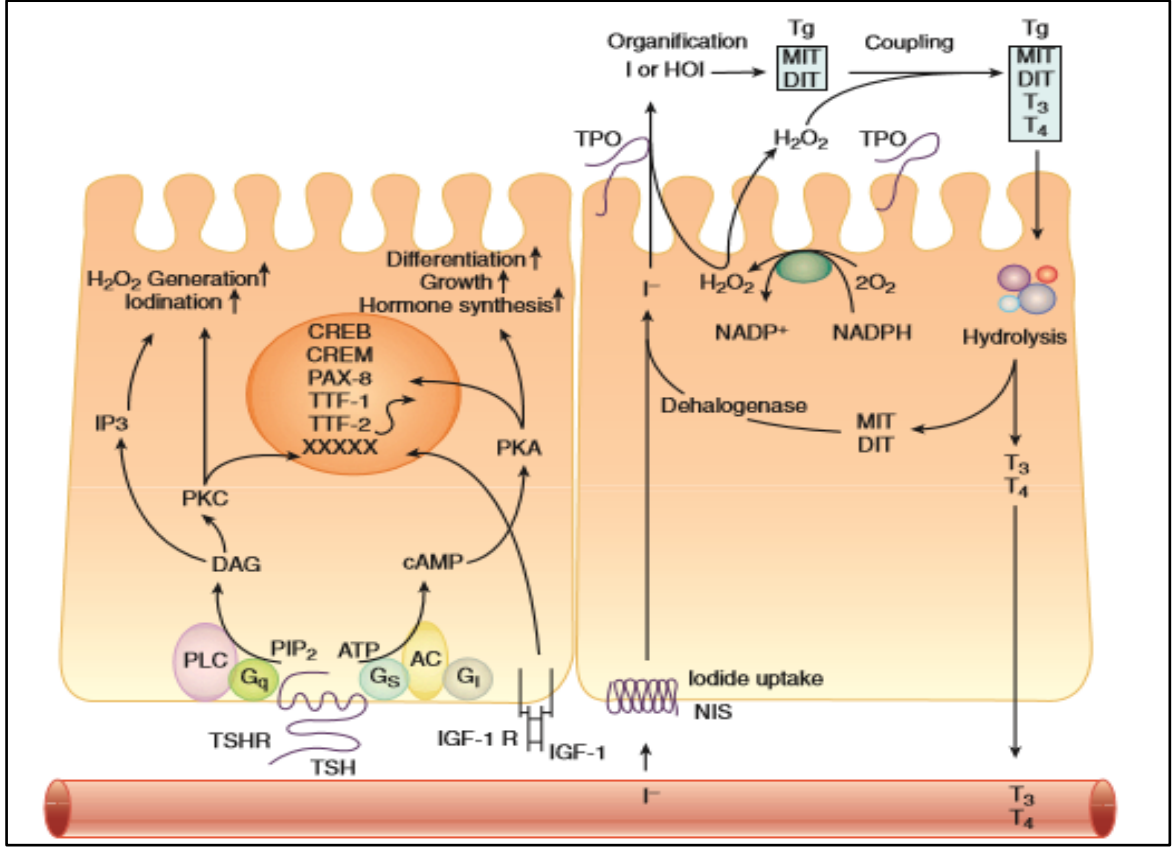
Kişi başı günlük ortalama iyot ihtiyacı 0,1mg olup besinlerle karşılanmaktadır. Mide ve jejunumdan hızlı bir şekilde emilen iyot, tiroid hücreleri içine aktif transport yoluyla (ATP bağımlı) taşınır. Tiroidte vücuttaki iyotun %90'dan fazlası depolanır. İyot vücuttan renal yolla atılır.

Tiroid hormon sentezi birkaç aşama üzerinden gerçekleşmektedir (Şekil 2.13).

1. Aşama: İyotun tutulması; iyotun tiroisit bazal membranından intrinsek membran proteini-sodium/iyot simporter (Na/I) aracılığıyla hücre içine aktif transportla (ATP-bağımlı) alınmasıdır.

2. Aşama: Tiroid hormon sentezi; iyotun iyodine oksidizasyonunu ve Tg üzerindeki tirozin radikallerinin iyodinizasyonunu içerir. Tiroid peroksidaz (TPO) tarafınca katalize edilen bu iyonidizasyon sonucunda monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur.

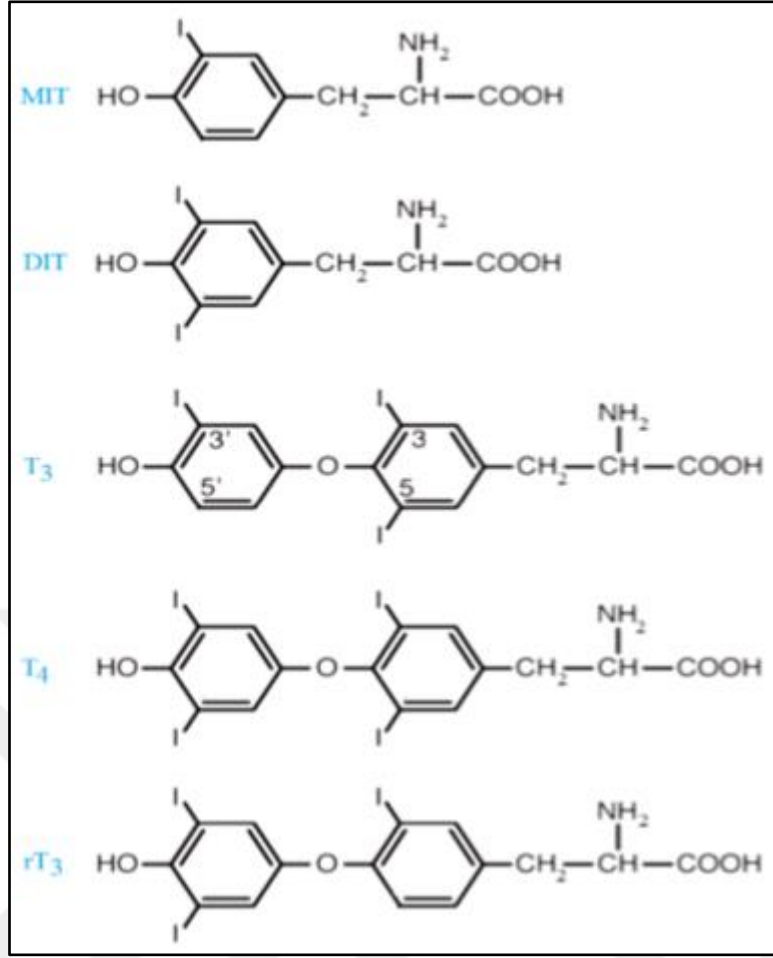
Tiroid hormonları tiroglobulin (Tg) bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanır. Tiroglobulin (Tg) tiroid foliküllerinde olan ve 4 tirozil radikali bulunduran büyük yapılı (660kDa) glikoproteindir. Bu depo vücudun 1-3 aylık tiroid hormonu ihtiyacını karşılamaya yeterlidir.



Şekil 2.13. Tiroid hücre büyümesinde, fonksiyonundaki başlıca iletim yolları ve tiroid hormon sentezindeki ana basamaklar (1)

“(Solda) TSH hormonunun transmembran G-proteiniyle ilişkili TSH reseptörüne (TSHR) bağlanması ile tiroid hormon sentezi indüklenmiş olur. (Sağda) TPO tiroglobulin (Tg) üzerinde olan iyodize tirozil radikallarını ve iyotu H_2O_2 eşliğinde okside eder. Oluşan MIT ve DIT’ler de T_3 ve T_4 oluşturmakla birleşir (1).”

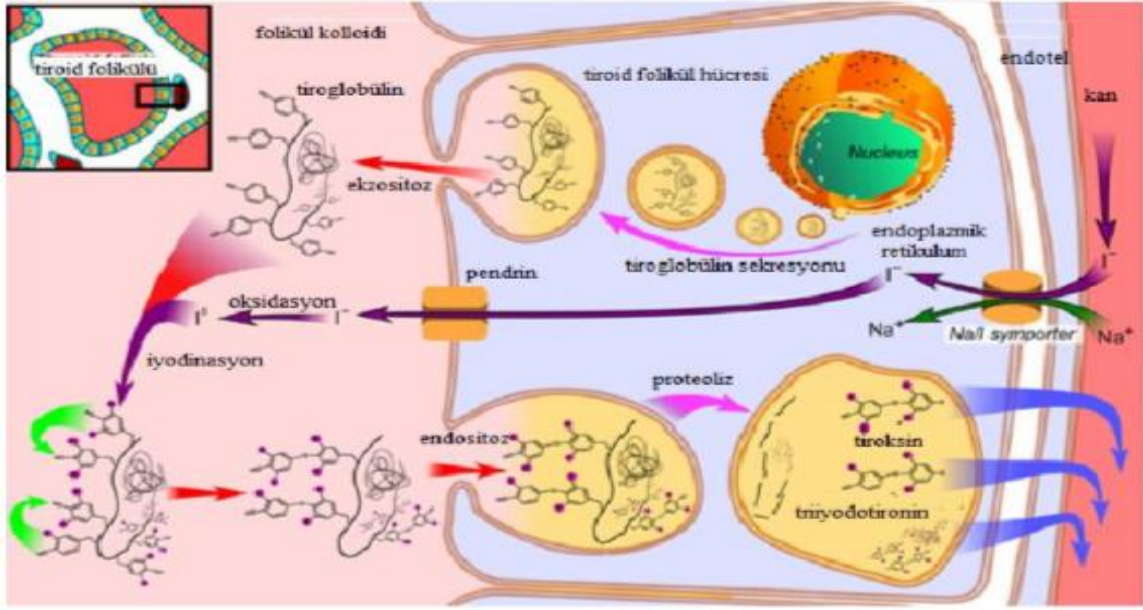
3. Aşama: T_3 ve T_4 oluşması; iki DIT molekülünün birleşerek tetraiyodotironin veya tiroksin (T_4), ve bir DIT molekülü ile bir MIT molekülünün birleşerek 3, 5, 3’ triiyodotironin (T_3) veya 3, 3’, 5’ revers triiyodotironin (rT3) oluşturmasıdır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Tiroid hormonlarının moleküler yapısı

4. Aşama: Hidroliz; TSH stimulyasyonu sonrası tiroisitler oluşturdukları psödopodlarla Tg'yi hücre içine alır. Tg içeren bu membran kaplı veziküllerle enzim içeren lizozomların füzyonu sonrası enzimlerin etkisi ile Tg serbest iyodotironinlere (T₃, T₄), MIT ve DIT'e hidrolize olur (Şekil 2.15).

5. Aşama: Deiyodinizasyon sırasında oluşan iyodidin tekrar kullanılmasıdır.



Şekil 2.15. Tiroid hormonlarının sentezi ve salınması

Eutiroid durumlarda T4'ün tamamı ve T3'ün ise sadece %20 tiroid bezinde oluşup salgılanmaktadır. T3'ün geride kalan kısmı periferik organlarda (karaciğer, kas, böbrek ve anterior hipofizde) 5'-mono-deiyodinaz enzimi ile dış halkanın deiyodinizasyonu sonrası oluşmaktadır. Bazen T4'ün iç halkasının deiyodinizasyonu sonrası rT3 oluşur, böylece inaktif komponent olarak kabul edilir. Tiroid hormonları plazmada T4 bağlayıcı globulin, T4 bağlayıcı prealbumin ve albumin bağımlı olarak taşınır. Tiroid hormonlarının sadece %0,02 kadar küçük bir kısmı plazmada serbest olarak taşınır, bu da fizyolojik olarak aktif komponenti oluşturur. T3 plazma proteinlerine T4'e oranla daha zayıf bağlandığı için dokulara daha kolay geçer. T3 hormonu T4'e göre 3-4 kez daha aktif olup yarılanma ömrü 1 gündür (T4'te 7 gün).

Tiroid Hormon Fonksiyonları

Serbest tiroid hormonları hücre içine membrandan diffüzyon veya spesifik taşıyıcılarla geçerek hücre içinde spesifik proteinlere bağlanarak taşınır. T4 deiyodinize olarak T3'e dönüştükten sonra aktif transportla nükleer membranı geçerek tiroid hormon reseptörüne (TR) bağlanır (35, 36).

TR reseptörleri, steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda benzerlik gösterdiğinden bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir. Bu ailedeki reseptörler:

- Tiroid hormon reseptörleri (TR)
- Vitamin D reseptörleri (VDR)
- Retinoik asit reseptörleri (RAR)
- Östrojen reseptörleri (ER)
- Progesteron reseptörleri (PR)
- Glikokortikoid reseptörleri (GR)
- Mineralokortikoid reseptörleri (MR)
- Androjen reseptörleri (AR)

İnsanlarda 3. ve 17. kromozomlarda 2 tür tiroid reseptörü geni vardır (α ve β), α -form tiroid reseptörü geni santral sinir sisteminde, β -form ise karaciğerde daha fazladır. Tiroid hormonlarının bu genlere bağlanması hormon spesifik-cevap genlerinin transkripsiyon ve translyasyonuna neden olmaktadır.

Tiroid hormonu vücutta tüm sistemleri etkiler. Tiroid hormonları fetal beyin gelişimi ve iskelet maturasyonu için önemlidir. T3 dokularda oksijen tüketimini, bazal metabolik hızı, Na^+/K^+ ATPase yolunu aktiveleştirerek sıcak oluşumunu artırır.

Kardiovasküler sistemde sarkoplazmik retikulumda $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPaz}$ ın transkripsiyonunu artırarak, β -adrenerjik reseptörleri ve G-protein miktarını yükselterek kalbe pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Miyokardial α -reseptörleri azaltır ve katekolaminlerin etkilerini yükseltir.

Tiroid hormonları kemik ve protein turnoverine, kas kasılması ve gevşemesine, beyinin solunum merkezinde hipoksik ve hiperkapnik cevapların oluşmasına, Gastroİntestinal (Gİ) sistemin motilitesine etki eder.

Tiroid hormonları glikojenolizisi, hepatik glükoneogenezisi, intestinal glükoz emilimini, kolesterol sentezi ve parçalanmasını artırır.

2.5. Tanı Yöntemleri

Tiroid hastalıklarında tanı yöntemleri genel olarak invaziv ve non-invaziv olmakla 2 gruba ayrılır. İnvaziv yöntem olarak İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) kullanılır. Noninvaziv yöntem olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi (US), tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans tomografi (MRT) kullanılmaktadır.

2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde multipl yöntemlerden hiçbirisi tek başına fonksiyon bozukluğunu kesin olarak belirleyemez. Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluğu; fonksiyon testleri ve hastanın klinik durumu beraber değerlendirilerek belirlenmelidir.

Total hormon düzeyleri tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Bundan dolayı tiroid fonksiyonlarını belirlenmesinde serbest hormon düzeylerine bakılması önerilir (38).

sTSH (Serum Thyroid-Stimulating Hormone) 0,5–5 µU/mL: Klinik olarak tiroid fonksiyonunun belirlenmesinde kullanılan en etkin laboratuvar testi sTSH'dir. Kanda serbest T4 (sT4) düzeyindeki küçük bir değişim, TSH'nin konsantrasyonunda aşırı artma veya azalmaya neden olur. Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece sTSH seviyesi kişinin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Ultrasensitif TSH tahlilleri; hiper veya hipotiroidizm tanısının konulmasında ve T4 ile tedavinin optimize edilmesinde en sensitif ve spesifik tahlildir (Şekil 2.16). Hastada hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (sT4), hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerine bakılması gerekir (38).

Total Tiroksin (tT4): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Kanda Total T4 sadece hipertiroidi hastalarında değil, aynı zamanda gebelikte, konjenital hastalıklarda, estrojen-progesteron kullanımında, artmış Tg düzeyine bağlı olarak yükselebilir (38).

Serbest Tiroksin (sT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. sT4 aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hipertiroidi ya da hipotiroidi gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve

diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde sT4 testlerinin tanısal değeri %90-100 civarındadır.

Total Triiyodotironin (tT3): Total T3 proteine bağlı ve serbest T3'ten oluşur. T3 en çok TBG'ye bağlanır, bu yüzden TBG düzeyindeki değişiklikler tT3 değerlerinin değişmesine neden olur. T3 tirotoksikozu olabilecek klinik hipertiroidik hastalarda normal T4 değerlerine rağmen total T3 değerlerine bakılması önemlidir. Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa tT3, tT4'ten daha duyarlı bir testtir.

Serbest Triiyodotironin (sT3): Serbest T3 TBG düzeyindeki değişikliklerden çoğunlukla etkilenmez. Erken hipertiroidizm tanısının belirlenmesinde sT3 değerine bakılması önerilir. Klinik olarak sT3 ve tT3'ten hangisinin daha değerli olduğu kesinleşmiştir.

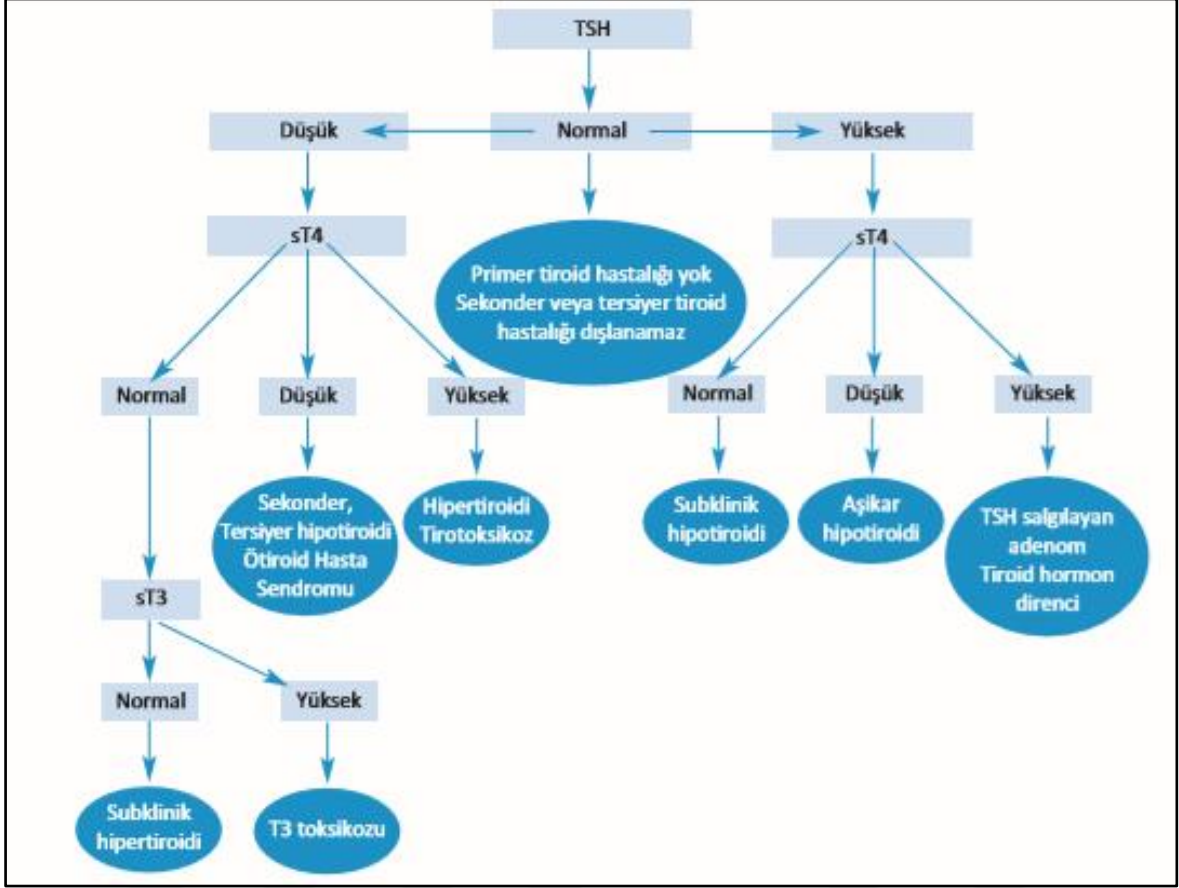
Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH): Bu test hipofiz TSH salgılama fonksiyonunun belirlenmesinde kullanılır. İntravenöz olarak TRH enjeksiyonu ve aralıklı TSH düzeyine bakılmakla yapılır (Şekil 2.16).

Serum Tiroglobulini (Tg): Tiroid dokusunda oluşur ve normalde sirkulyasyona çok yüksek düzeyde atılmaz. Ama tiroid dokusunun yıkılmasıyla giden bazı hastalıklarda - tiroiditlerde, Graves hastalığında ve toksik multinodüler guatr (TMNG) gibi destruktif hastalıklarda- serum Tg değeri çok yükselebilir. Serum Tg düzeyine daha çok tiroid kanseri hastalarında total tiroidektomi ve RAI sonrası nüks takibinde bakılır.

Tiroid Antikorları

Serumda tiroid otoantikorlarının gösterilmesi otoimmün tiroid hastalıkların tanı yöntemidir. 1956 yılında ilk kez Hashimoto, tiroiditi hastalarında tiroid bezinin kendi antijenine otoantikor oluşturmalarını belirlemiştir. Tiroid otoantikorlarının düzeylerinin serumda yükselmesi tiroid fonksiyonunun göstergesi değildir.

Tiroid otoantikorları arasında en sık kullanılanları antimikrozomal antikor (AMA), antitiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), antitiroglobulin antikoru (ATA) ve TSH reseptör antikorları (TRAb)'dır. TG ve TPO otoantikorlarının primer hastalığa neden olmadığı düşünülmektedir. ATA ve Anti-TPO antikorlarının tiroid hasarına sekonder cevapta rol oynadığı, hastalığın gelişimine ve kronikleşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.16. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı

Anti-Tiroglobulin Antikoru (ATA): Otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. Anti-TPO ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (38).

Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru (anti-TPO): Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında anti-TPO pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır.

TSH reseptör antikorları (TRAb), daha sonra anlatılacaktır.

2.5.2. Tiroid Görüntüleme Yolları

Radyolojik Yöntemler

Ultrasonografi (USG)

Tiroid bezinin noninvazif, portabl, dokuya radyasyon etkisi olmayan, dinamik bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde yüksek frekanslı ses dalgalarının farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliği kullanılır. Ultrasonografi; solid ve kistik lezyonları ayırmada, lezyonun boyut ve multisentrikliyini belirlemede faydalı yöntemdir. Ultrasonografide benign ve malign lezyonların ayrımı yapılamaz ama USG’de maligniteye ilişkin bazı önemli bulgular (lezyonun ekostrukturu, sınırları, kalsifikasyonu, vaskülaritesi) görülmektedir. USG’de görülen solid lezyonlar benign olabileceği gibi kistik lezyonlar da malign olabilir; bu nedenle USG malign benign ayırımında kesin tanı yöntemi değildir. USG lezyonun boyutu arttıkça kistik dejenerasyon alanlarının artması üzerine lezyonun ekostrukturunda bozulma oluşabilir. Tablo 2.1’de tiroid nodüllerinin ayırımında kullanılan çeşitli kriterler gösterilmiştir (39, 40). Yüksek rezolüsyonlu USG cihazı ile 1 mm’ye kadar küçük nodüller değerlendirilebilmektedir. USG’nin verimliliği yapan kişinin deneyimine ve cihazın özelliklerine bağlı olarak değişir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; tiroid bezinin, lenf nodüllerinin, büyük ve fiks guatrın, substernal yerleşimli (USG’de ekarte edilemeyen) guatrın (plonjan guatr), bu hastalıkların görüldüğü zaman tiroid bezinin komşu yapılarla (solunum yolu, vasküler yapılarla) olan ilişkisinin belirlenmesinde kullanılan en iyi görüntüleme yöntemleridir. BT ve MRG aynı zamanda tiroid kanserlerinde kanserin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde en etkili görüntüleme yoludur. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması MRG’nin önemli avantajlarından (37).

Tablo 2.1. Tiroid nodüllerinde benign ve malign ayırımında kullanılan ultrasonografik kriterler (39)

Özellik	Benign	Malign
Nodül ekosu	Hiperekojen	Hipoekojen
Nodül konturları	Düzdün	Düzensiz
Periferik halo	Düzdün-ince	Düzensiz
Mikrokalsifikasyon	%3-5	%80-90
Makrokalsifikasyon	Var	Yok
İçeriği	Koloidal	Soliter
Çevre Doku İnvazyonu	Yok	Var
Servikal LAP (met.)	Yok	Var
Neovaskularite	Periferik	Santral



Resim 2.3. Radyoaktif iyot ile tiroid görüntülemesi (1)

Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinde J131, J123 ve Tc99m perteknetat izotopları kullanılır. J123 ve Tc99m perteknetat yarılanma süresinin kısa olmasını sağladığı ve daha az radyasyona neden olduğu için guatr ve lingual tiroidlerin, metastatik nodüllerin görüntülenmesinde kullanılır. J131'in radyasyon etkisinin yüksek ve yarılanma süresinin uzun olmasına rağmen differansiye metastatik tiroid kanseri hastalarının tedavi ve görüntülenmesinde hâlâ kullanılmaktadır.

Tiroid sintigrafisi; tiroid bezinin sadece morfolojik özelliklerinin değil, aynı zamanda fonksiyonel durumunun da değerlendirilmesinde önemli yöntemdir ve hipertiroidi hastalıklarında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (37, 41, 42).

Sintigrafide radyoaktif izotopu hiç tutmayan alanlar “soğuk alan”, radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutan alanlar “ılık alan” ve radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutan alanlar ise “sıcak alan” olarak adlandırılır (Resim 2.3). Sintigrafi; benign veya malign lezyonları ayıramaz. Sadece nodülün fonksiyonel durumuna dayanarak malign hastalık olma olasılığını tayin etmede kullanılabilir. “Soğuk” lezyonlarda malignite oranı %20, “sıcak” ve “ılık” lezyonlarda ise %5 altındadır (37, 40).

18F-fluorodeoxyglucose (FDG) pozitron emission tomografi ve bilgisayarlı tomografi kombini (PET-CT) diğer görüntüleme yöntemleri ile negatif sonuç alınan metastatik tiroid kanseri hastalarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. PET-CT rutin görüntüleme yöntemi olmamakla beraber bu yolla ortaya konulan klinik gizli lezyonların malignite oranları son bildirilerde %14 ile %63 arasında değişmektedir. Tiroid sintigrafisinin yorumlanmasında hastanın anamnezinin, muayene bulgularının, laboratuvar değerlerinin ve USG sonuçlarının beraber değerlendirilmesi önerilir (37, 40).

2.5.3. Tiroid Biyopsi Yöntemleri

İğne Biyopsisi

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılan iğne biyopsisi, tiroid patolojilerinde 1950'lerden beri yaygın olarak uygulanmaktadır. Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğne kullanılmıştır (45).

Kalın İğne Biyopsisi

Kalın iğne biyopsisinde dış çapı 1,8-2,6 mm arasında değişen iğneler kullanılmaktadır. 1,5 cm ya da daha büyük nodüllere uygulanan kalın iğne biyopsisinin, ince iğne biyopsisi kadar doğruluk oranı vardır fakat komplikasyon oranı daha fazladır. Komplikasyonlar olarak neoplazmın dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla olması, kanamanın görülebilmesi, larengeal sinir hasarı riskinin yüksek olması söylenebilir. İnce iğne biyopsisi sonuçlarına göre şüpheli olan lezyonların kalın iğne ile yeniden biyopsisi bazen daha kesin tanıya götürür. Kalın iğne biyopsileri büyük nodüllerde yararlı olabilir. Fakat kalın iğne kullanımında bile hiperselüler adenoma ile düşük dereceli karsinomayı ayırmak sıklıkla mümkün değildir (40).

Aspirasyon Biopsisi

Bu yöntemde iki tür iğne kullanılır:

Wim-Silverman İğneleri: Dış çapı 1,1-1,7 mm olan iğnelerdir. Bu iğneler 1-1,5 cm çapındaki nodüllere uygulanabilir.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): 0,7 mm'e kadar olan küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını iğne lümeninin veya iğnenin enjektörle birleştiği hubun (şeffaf bölümün) içine alır. Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroid bezinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken İİAB ile sitolojik tanıya ulaşmak mümkündür. İİAB baş ve boyun bölgesinde lokalize şişliklerin tanısında önemli bir yer tutar.

İİAB yapılması gereken durumlar şunlardır:

- Sert veya fiske bütün tiroid nodülleri
- Radyasyon alanı içindeki her nodül
- Hızlı büyüme gösteren nodüller
- Dominant nodüller
- Mikst 3-4 cm'den büyük nodüller (46)

Yapılan sitolojik analizin doğruluğu biyopsiyi ve sitolojik incelemeyi yapan hekimin deneyimine göre %50 ve %97 arasında değişmektedir. İİAB'nin spesifitesi %65-98 olarak

saptanmıştır (44, 47). Küçük nodüllerden İİAB yapılması için lokalizasyonu belirlemek amacıyla işlemin USG eşliğinde yapılması önerilir.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), İİAB'den elde edilen sonuçların sitolojik ve morfolojik olarak değerlendirilmesi için İİAB Bethesda sınıflandırma sistemini oluşturmuştur. İlgili sınıflandırma sistemi Tablo 2.2'de şematize edilmiştir.

Genel olarak tüm şüpheli nodüllerin cerrahi olarak eksizyonu önerilir. Bunun nedeni hâlâ malign nodüllerini benign nodüllerden kesin olarak ayırt edebilen bir tanı yönteminin olmamasıdır (40).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yalancı negatif sonuç alınmasına yol açan faktörlere kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm'den büyük olması, kistik dejenerasyon gösteren nodülde biyopsinin solid komponentten alınması örnek olarak gösterilebilir. Yapılan bir çalışmada 3 cm ve daha büyük olan nodüllerde, mikst nodüllerde ve 4 cm'den büyük kistlerde İİAB'nin %25-%30 yalancı negatiflik oranı olduğu bildirilmiştir. Özellikle 4 cm'den büyük ve 1 cm'den küçük nodüllerin aspirasyonunda güçlük yaşanmaktadır. 4 cm'den büyük nodüllerden alınan sıvı epitelyal komponenti her zaman temsil etmezken 1cm'den küçük nodüllerde ise işlemin teknik olarak zorluğunun nedeni nodülün boyutunun küçük olmasıdır.

Tablo 2.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Bethesda sınıflandırma sistemi (43)

I. Diyagnostik olmayan veya Yetersiz Sadece kist içeriği Aselüler spesmen Diğer (kan, artefakt vb)
II. Benign Benign Foliküler Nodül Lenfositik Tiroidit Granülamatöz Tiroidit Diğer
III. Önemi belirsiz Atipi veya Önemi belirsiz foliküler lezyon
IV. Foliküler Neoplazm veya Foliküler Neoplazm şüphesi
V. Malignite şüphesi Şüpheli papiller karsinom odağı Şüpheli medüller karsinom odağı Şüpheli metastatik karsinom odağı Şüpheli lenfoma odağı Diğer

Tablo 2.2 (Devam)

VI. Malign

Papiller Tiroid kanser
Kötü Diferansiye Tiroid kanser
Medüller Tiroid kanser
Diferansiye olmayan Tiroid kanser (anaplastik)
Skuamoz hücreli kanser
Metastatik kanser
Non-Hodgkin lenfoma
Diğer

Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimi, kitlenin immobilize edilip edilememesi, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır. İİAB'de kontrendikasyon yoktur. Ancak vasküler orijinli olabileceği düşünülen olgularda dikkatli olmak gerekir.

İİAB'nin Komplikasyonları (46, 48):

- Ağrı
- Hematom
- Tiroidte şişlik
- Kistik dejenerasyon
- Geçici bradikardi
- Geçici vokal kord paralizisi
- Kalsifikasyon oluşması
- Nodül nekrozu
- Çevre damarlara ve trakeaya giriş
- Fibrozis
- Yalancı kapsül invazyonu
- Geçici tirotoksikoz
- Tiroglobulin düzeyinde artış
- Enfeksiyon
- Kanser hücrelerinin ekilmesi

2.6. Tiroid Benign Hastalıkları

2.6.1. Hipertiroidizm

Hipertiroidizmde klinik bulgular kanda sirküle eden fazla miktarda tiroid hormonlarına bağlıdır. Hipertiroidizm farklı nedenlere bağlı olarak kendini gösterebilir (Tablo 2.3). Kanda sirküle eden tiroid hormonlarının yükselmesi bu hormonların fazla üretimine ve salgısına, tiroid dokusunun hasarına bağlı olarak dolaşıma fazla atılmasına veya tiroid bezinden asılı olmayan durumlara bağlı olabilir. Hipertiroidizme neden olan hastalıklar arasında Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik soliter nodül hastalıkları cerrahi tedaviye daha uygun olanlardır.

Tablo 2.3. Hipertiroidizmin ayırıcı tanısı

ARTMIŞ HORMON SENTEZİ (yüksek RAİ tutulumu)	OLUŞMUŞ HORMONUN SALINIMI (düşük RAİ tutulumu)
Graves hastalığı (diffüz toksik guatr) Toksik multinodüler guatr Toksik adenoma (Plummer hastalığı) İlaça bağlı – amiodarone, iyot Tiroid kanseri Struma ovarii Mol hidatiform TSH salgılayan hipofizer adenom	Tiroiditler-akut faz Hashimoto tiroiditi, subakut tiroidit İatrojenik tirotoksikoz Hamburger tirotoksikozu

Toksik Diffüz Guatr (Graves Hastalığı, GD)

İlk olarak Caleb Parry tarafından 1825 yılında tanımlansa da toksik diffüz guatr hastalığı (TDG) 1835 yılında 3 hasta üzerinde onu tanımlayan Robert Graves'in adıyla anılır. Graves hastalığı en sık görülen tirotoksikoz nedenidir. Bu hastalık kadınlarda 5:1 oranda daha fazla görülür. Graves hastalığı, ailesel yatkınlığı olan ve 40-60 yaş arasında daha çok görülen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine (TSHR) karşı üretilen, tiroidi uyaran antikör (TRAb) ve immunglobülinlerin olduğu bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalık tirotoksikoz, diffüz guatr ve ekstratiroidal bulgularla (oftalmopati, pretibial miksödem, akropatiya, jinekomastiya vd.) kendisini göstermektedir (5, 49, 50).

Graves hastalığında otoimmün olayları tetikleyici faktör kesin olarak belirtilmese de postpartum durum, iyot fazlalığı, litium tedavisi, bakterial ve viral enfeksiyonlar, aynı

zamanda genetik faktörler etioloji nedenler arasında gösterilmiştir. Enflamasyon zamanı sensitize edilmiş T-helper lenfositlerin B-lenfositleri aktive etmesi sonucunda B-lenfositlerden tiroid hormon reseptörüne karşı antikor üretimine başlanır. Tiroid stimule edici antikorlar tirositlerin büyümesine ve fazla miktarda tiroid hormonlarının sentezine neden olur, bu da Graves hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularının oluşmasına neden olur.

Makroskopik olarak bu hastalıkta tiroid bezi diffüz büyümüş ve vaskülaritesi artmış olur (5, 49).

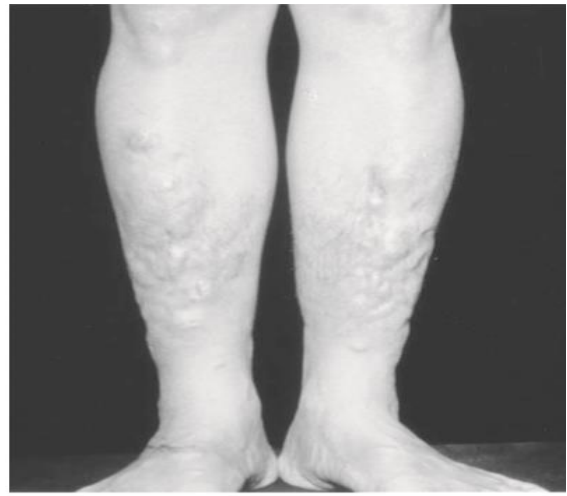
Graves hastalığında görülen klinik semptomlara hipertiroidizme bağlı oluşan genel semptomlar ve Graves hastalığına bağlı oluşan spesifik semptomlar aittir.

Hipertiroidizm semptomlarına sıcak intoleransı, artmış terleme ve susuzluk hissi, kilo kaybı (yeterli beslenmeye rağmen), artmış adrenerjik stimulyasyona bağlı olarak oluşan taşikardi, titreme, hiperkinezis, çarpıntı, sinirlilik, yorgunluk, duygusal değişkenlik, ciltte koyulaşma, gastrointestinal sistemde barsaklarda aşırı hareketlilik ve ishal örnek olarak gösterilebilir. Bayanlarda amenore, doğurganlıkta azalma, artmış düşük riski; çocuklarda erken kemik olgunlaşmasıyla hızlı büyüme görülmektedir.

Graves hastalarının yaklaşık %50'sinde Graves oftalmopatisi (GO) ve %1-2'sinde ise dermopati kendisini göstermektedir. Dermopati; pretibial alan ve ayak arkasında glikozaminglikanların depolanmasına bağlı olarak oluşan cilt kalınlaşmasıdır (Resim 2.4).



A



B

Resim 2.4. A-Graves oftalmopatisi (ekzoftalm, proptozis, periorbital ödem, konjunktivada ödemi ve konjesyon) B-Pretibial miksödem (PTM) (1).

Göz semptomlarından “von Graefe bulgusu” (lid lag) gözün üst kapaklarının tam kapanmaması; “dalrimpl bulgusu” üst göz kapağının spazmına bağlı olarak korneoskleral limbusun üstünde skleranın açıkta kalmasıdır. Graves oftalmopatisi (GO); periorbital ödem, konjuktivanın şişmesi ve konjesyonu, proptozis, inferior ve medial rektus kaslarının tutulması nedeniyle yukarı ve laterale bakışların kısıtlanması, keratit ve bazen optik sinirin de hasarlanması sonucu körlüğe neden olan infiltratif göz hastalığıdır. Graves zamanı oftalmopatinin nedeni tam olarak belirlenememiştir (Şekil 2.20). Jinekomasti genç erkeklerde daha çok görülmektedir. Thyroid acropachy; Graves hastalığında kemik tutulumunun klinik manifestasyonu olup metakarpal kemiklerde subperiostal kemik oluşumu ve şişkinliklerle karakterizedir.

Hipertiroidizmde tanıyı kesinleştirmek için yapılacak laboratuvar testte TSH ve sT4 değerlendirilmelidir. sT4 normal bulunduğunda sT3’e bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması klinik hipertiroidiyi gösterir.

Anti-Tg ve anti-TPO antikorları hastaların %75’inde artmış olur ama spesifik değildir. Graves hastalığında TSH-R antikorları (TRAb) veya tiroid stimule edici antikorlar (TSAb) hastaların %90’ında artmış olur ve tanı spesifiktir (51).

Oftalmopati bulgularının olduğu hâllerde genel tahlillerin üzerine başka testlerin yapılmasına gerek yoktur. Oftalmopati bulgularının olmaması hâlinde J-123 sintigrafi taraması ve görüntülemesi yapılmalıdır. Difüz büyümüş bezde artmış tutulumun olması Graves hastalığının tanısını onaylar.

Graves hastalığının tedavisinde hem medikal (antitiroi ilaçlar) hem tiroid ablasyonu (radyoaktif J-131) hem de cerrahi (total tiroidektomi) yöntem kullanılır.

Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)

Toksik multinodüler guatr, genellikle daha önce nontoksik multinodüler guatr tanısı olan hastalarda geç yaşlarda görülmektedir. Bunun nedeni yıllar sonra nodüllerin bazılarının hipertiroidizm oluşturacak kadar otonom fonksiyon göstermesidir. Bazı TMNG hastalarında hipertiroidizm tirotoksikoz gibi kendisini gösterdiği hâlde bazı hastalarda sadece konjestif kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyon şeklinde bulgular vererek klinik oluşturur. Hipertiroidizm bazı iyot içerikli ilaçların (amiodaron, kontrast madde) alınması hâlinde de

tetiklenebilir (Jod-Basedow hipertiroidizmi). Graves hastalığı ile klinik bulguları ve semptomları benzer olsa da bu hipertiroidizmde ekstratiroidal bulgular olmaz.

Kan tahlilleri sonuçları da Graves hastalığında olduğu gibidir: Düşük TSH ve yüksek sT4 veya T3 düzeyleri. TMNG hastalarında sintigrafi görüntülemesinde azalmış tutulumu olan bez dokusunda artmış RAİ tutulumlu multipl nodüller görülür.

Tedavisinde hem RAİ hem de cerrahi yöntemler kullanılabilir. RLN sinire dikkat edilmekle total tiroidektomi veya totale yakın tiroidektomi (Hartley-Dunhill) yapılabilir. RAİ daha çok yaşlı, solunum yolu, bası bulguları ve kanser olmayan hastalarda tercih edilir. Ama bu hastalarda RAİ tutulumu Graves hastalarına göre daha az olduğu için yüksek doz tedavide uygulanır, bu da ileride RAİ bağımlı tiroiditlere ve rekurren hipertiroidiye neden olabilir (5).

Toksik Adenoma (Plummer Hastalığı)

Plummer hastalığı; tek hiperfonksiyone nodüle bağlı olan hipertiroidizm olup daha çok genç hastalarda kendini gösterir. Toksik adenomlar hastada TSHR geninde ve bazen G-proteinstimule edici gende (gsp) oluşan mutasyon sonucu gelişir (52). Hipertiroidizm semptomları oluşmadan önce bu hiperfonksiyone veya otonom tiroid nodüllerinin boyutu en azı 3 cm'ye kadar büyür, bu da fiziki muayenede tek tarafta palpabl nodülün fark edilmesini sağlar. RAİ'de sıcak nodül şeklinde görünür.

Malignite oranları düşük olan bu hastalıkta küçük nodüller RAİ verilmekle veya medikal yolla tedavi edilir. Büyük nodüllerde ise tedavide yüksek doz RAİ verilmesi ileri dönemde hastada hipotiroidizm bulguları ile kendini gösterebilir. Bu hastalar cerrahi olarak lobektomi ve istmusektomi yapılarak tedavi edilir.

Tiroid Krizi / Thyroid Storm

Tiroid krizi; ateş, santral sinir sistemi ajitasyonu veya depresyonu, kardiovasküler ve gastrointestinal sistem disfonksiyonu ve hatta hepatik yetmezliğin eşlik ettiği hipertiroidizm durumudur.

Tiroid krizi; antitiroid ilaç alımının kontrolsüz durdurulmasına, aşırı iyot alımına (amiodaron, kontrast kabulü) veya RAİ tedavisine, tedavi edilmeyen tirotoksikozu olan hastalarda enfeksiyona, tiroid veya nontiroid cerrahisine, travmaya vb. nedenlere bağlı

oluşur. Bu hastalarda ağır tirotoksikoz bulguları oluşur, stupor hatta komatoz durumu gelişebilir.

Tedavi

1. Troit bezine yönelik tedavi

- Yeni hormon yapımının baskılanması (tiyoüre grubu ilaçlar)
- Hormon sekresyon baskılanması (iyot, lityum karbonat)

2. Troit hormonlarının periferik dokulardaki etkisine karşı tedavi

- T4'ün T3'e dönüşümünün inhibisyonu (amiadaron, kortikosteroidler, propranolol, propiltiourasil)

3. Kandaki troit hormonlarının düzeyini düşürme

- Diyaliz
- Kolestiramin

4. Hemostatik mekanizmalardaki yetmezliğin tedavisi

- Yüksek ateşin tedavisi (asetaminofen, soğutma)
- Dehidratasyon ve kötü beslenme durumunun düzeltilmesi (sıvı ve elektrolitler, glikoz, vitaminler)
- Destek tedavisi (oksijen, vazopresörler, varsa kardiyak yetmezlik tedavisi)

5. Altta yatan durumların tedavisi

2.6.2. Guatr

Tablo 2.4. Nontoksik Guatr etiyolojisi

Nontoksik Guatr etiyolojisi	
Sınıflama	Etiyoloji
Endemik	İyot eksikliği, guatrojen yiyecekler
İlaçlar	İyot, Amiodaron, Litium
Tiroiditler	Subakut, Kronik (Hashimoto)
Familiyal	Enzim defekti sonucu bozulmuş hormon
Neoplazm	sentezi
Tiroid hormonlarına direnç	Adenoma, Karsinoma

Tiroid bezinin her türlü büyümesine “guatr” denilir. Nontoksik guatrlar Tablo 2.4’te belirlenmiştir. Guatr diffüz, uninodüler ve multinodüler olur. Nontoksik guatrların çoğunun tiroid hormonlarının ve diğer parakrin büyüme faktörlerinin yetersiz sentezine bağlı TSH stimulyasyonuna sekonder olarak geliştiği düşünülür (58). Yüksek TSH değerleri tiroidin önce diffüz, sonra fokal hiperplaziyasına neden olmaktadır. Tiroid hormon sentezinde enzim eksikliğine bağlı olarak gelişen ailesel guatrlar tam ve kısmi olabilir. Önceden iyot eksikliği endemik guatrların yaygın nedeni olmuştur. Sporadik guatrların çoğunda neden bilinmemektedir.

Nontoksik guatr genelde asemptomatik olur. Ama guatrın büyümesi üzerine hastalarda;

- bası hissi
- dispne
- disfaji
- nezle hissi
- ağrı (nodül veya kist içine kanama olduğunda)
- disfoni (RLN etkilenirse)

-Pemberton bulgusu (toraks girişinde yer alan retrosternal guatrın hasta kollarını başı üzerine kaldırdığında torasik girişi tıkaması ve venöz dönüşümü engellemesi nedeniyle “fasial pletore” yani yüzün ve boynun venöz staza bağlı pembe-mavi renk alması) gibi semptomlar görülür.

Hastalar genellikle eutiroid ve bazen hipertiroidik olur (nodüllerin otonom hiperfonksiyonuna bağlı). RAİ taramasında sıcak ve soğuk nodüller görülür. Olguların %5-%10'unda malignite geliştiği için dominant nodüllerden veya hızlı büyüyen ağrılı nodüllerden İİAB yapılması önerilir. BT göntüleme retrosternal yerleşimli olgularda önemlidir.

Küçük diffüz guatrlarda bezin TSH stimülasyonunu azaltmak ve büyümesini stabilize etmek için tiroid hormon replasmanı tedavisi verilir.

Cerrahi tedavi endikasyonları:

- T4 replasmanına rağmen büyüyen guatr
- Obstruktif semptomların olması
- Substernal yerleşimli olması
- Malignite şüphesi veya tanısının olması
- Kozmetik nedenler

Bunların cerrahi tedavisi total veya totale yakın tiroidektomidir.

2.6.3. Soliter Tiroid Nodülü

Tiroidte nodüllerin görülmesi yaygındır. Toplumda yetişkin kişilerin yaklaşık %8'inde klinik olarak palpabl tiroid nodülüne rastlanır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, özellikle USG kullanımına bağlı olarak toplumda soliter tiroid nodülünün saptanması artmıştır. Tiroid nodüllerinin boyutundan asılı olmayarak %5'inde tiroid kanseri görülür. Hastalarda benign ve malign nodüllerin ayrımının zamanında yapılması efektif tedavi planının yapılmasında önemlidir.

Tiroidte ağrı nadir semptom olup benign nodülde aniden oluşan intratiroidal hemorajide, tiroiditlerde veya malignitelerde olabilir. Medüller Tiroid Kanseri (MTC) hastaları sürekli devam eden ağrı hissinden şikâyet eder.

Tiroid nodülleri değerlendirilirken hastaların anamnezinde ailede tiroid kanseri veya tiroid kanserinin eşlik ettiği diğer malignite durumları, radyasyon alma veya maruz kalma öyküsü dikkate alınmalıdır (59). Radyasyon alımına bağlı olarak gelişen karsinomların çoğunda papiller tip kanser görülür ve RET/PTC translokasyonunun olması kanser

agresifliğinin artmasına neden olur. Tiroid nodülü olan ve radyasyona maruz kalan hastaların %40'ında kanser gelişir. Tiroid kanseri olan hastaların %60'ında kanser dominant nodülden, %40'ında ise kanser bezde olan diğer nodüllerden gelişir.

Aile öyküsü, hem medüller hem de nonmedüller tiroid kanserlerinin gelişmesinde önemli risk faktörüdür. Familial MTC'ler hem izole tiroid kanseri olarak hem de diğer endokrin neoplazm sendromlarında (MEN2) görülür.

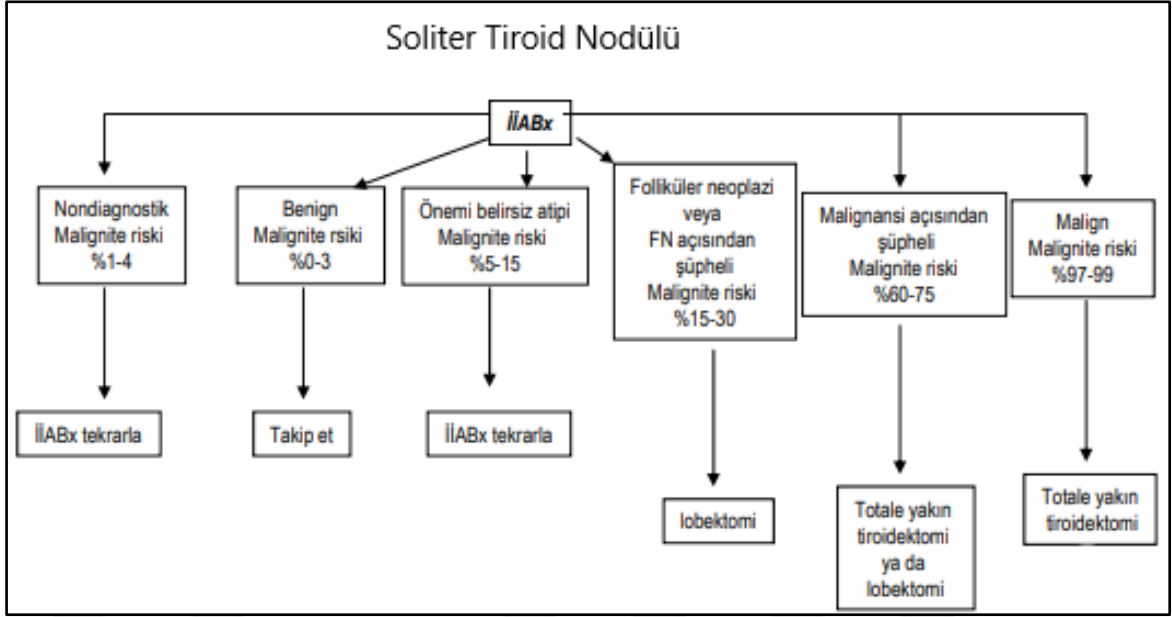
Nonmedüller tiroid kanserlerinin beraber görüldüğü sendromlar Tablo 2.5'da sıralanmıştır. Familial nonmedüller tiroid kanserlerinin (FNMTTC) %95'i sendromlardan bağımsız bir hastalık olarak gelişir.

Tablo 2.5. Nonmedüller tiroid kanserinde ailesel kanser sendromları

SENDROM	GEN	KLİNİK TABLO	TİROİD TÜMÖRÜ
Cowden sendromu	PTEN	Intestinal hamartomlar, benign ve malign meme tümörleri	FTC, nadiren PTC ve Hürthle hücreli
FAP	APC	Kolon polipleri ve kanseri, duodenal neoplazm, desmoidler	PTC kribriform büyüme paternleri
Warner sendromu	WRN	Erişkin progeroid sendrom	PTC, FTC, anaplastik kanser
Carney kompleks tip1	PRKAR1a	Kutanoz ve kardiyak miksomalar, meme ve adrenal tümörler	PTC, FTC
McCune-Albright sendromu	GNAS1	Polikistik fibroz displazi, endokrin anomaliler, cafa-au-lait lekeleri	PTC berrak hücreli
DİCER 1 sendromu		Plevropulmonal blastomaükistik nefroma, ovaryan sekskord stromal tümörleri	PTC, FTC

Tiroid bezi, hastanın arkasında durmakla ve boynun hafif ekstansiyonunda palpasyonla değerlendirilir. Sert yapılı, komşu organlara fikse (trakea veya strep kaslara) tiroid nodüllerinde malignite düşünülmelidir.

Soliter tiroid nodülünün değerlendirilmesi Şekil 2.17'de gösterilmiştir. İİAB tiroid lezyonlarının belirlenmesinde en önemli tahlildir. Zor palpe edilen, kistik veya kistik-solid nodüllerin, rekürren nodüllerin ve multinodüler guatrılarda İİAB'nin ultrason eşliğinde yapılması önerilir. İİAB sonrası nodüllerin çoğunun sınıflandırılması tamamlanır, bu da sonraki tedavi planını belirler (60).



Şekil 2.17. Soliter Tiroid nodülüne yaklaşım ve tedavi

İİAB’de optimal sitoloji spesimeni her biri yaklaşık 10-15 hücre içeren en azı 6 folikülden oluşmalıdır. Asellüler spesimen, kistik sıvı veya kan gibi içerik nedeniyle sitolojik sonuçlar yaklaşık %2-%20 hâlinde “nondiagnostik veya yetersiz nümune” olarak raporlanır. Bu hâllerde malignans riski %1-%4 arasında olduğu için hastalardan USG eşliğinde tekrar biyopsi yapılması önerilir. İİAB sonuçlarının yaklaşık %60-%70’i benign olarak raporlanır. Foliküler nodül en sık konulan tanıdır, takiben lenfositik tiroidit ve granulamatoz tiroidit gelir. Yanlış sonuç, olguların %3’ünde görülür. “Önemi belirsiz atipi”lerde ve “tanımlanamayan foliküler lezyon”larda malignans riski %5-%15 arasındadır. Bu hastalarda tekrar biyopsi ve yakın takip önerilir. Foliküler lezyonların “foliküler neoplazm” olarak tanımlanması kabul edilmiştir. Foliküler neoplazmların %35’inin nihai patolojisi foliküler hücrelerin proliferasyonu ile uyumlu olur. %15-%35 arası foliküler neoplazmların sonucu ise malignans olur. Foliküler neoplazm tanılı hastalara lobektomi önerilir. Hürthle cell neoplazmları da bu gruba aittir. İİAB sonucu malignans şüphesi olan hastaların %60-%75’inde kanser saptandığı için lobektomi, total veya totale yakın tiroidektomi önerilir.

Tiroid nodülü olan hastaların çoğu eutiroid olur. Bu hastalarda kanda TSH bakılması yeterlidir. Nodülü olan hastalarda hipertiroidi saptanırsa malignite riski %1’e yakındır. Serum Tg düzeyine bakılması tiroid nodüllerinin benign, malign ayrımında anlam taşımaz. Ama serum Tg’nin aşırı yükselmesi metastatik tiroid kanserlerini düşündürebilir. Tg değerinin tiroid kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda takibi de önemlidir.

Serum kalsitonin değeri MTC hastalarında ve aile öyküsünde MEN2 sendromu olan hastalarda bakılmalıdır. Tüm MTC hastalarında RET geni mutasyonunu belirlemek ve feokromasitomayı ekarte etmek için 24 saatlik idrarda vanilmadeliik asit, metanefrin ve katekolamin düzeylerine bakılmalıdır. MTC ve MEN2A hastalarının yaklaşık %10'unda novo RET geni mutasyonu saptanmıştır. Bu durum, o hastaların çocuklarında tiroid kanseri riskinin yükseldiğini gösterir.

USG nonpalpabl nodüllerin bulunmasında, solid ve kistik nodül ayrımının yapılmasında ve komşu lenfadenopatilerin görülmesinde önemli görüntüleme yöntemidir (61). USG elastografi noninvazif olarak doku sertliğinin değerlendirilmesinde kullanılır (Malign nodüllerde doku daha sert olup normal tiroid parenkimine ve benign nodüllere göre daha az deforme olur.) (62). J-123 veya 99m Tc ile görüntüleme nodül değerlendirilmesi için nadir olarak kullanılır. Günümüzde nodülden yapılan İİAB sonucu foliküler neoplazi olarak geldiğinde ve baskılanmış TSH'si olan hastalarda sintigrafik görüntüleme yöntemiyle tiroidin ve nodülün değerlendirilmesi önerilir.

Malign tümörlerde tedavi cerrahidir. Basit tiroid kistlerinin %75'i aspirasyonla geriler. 3 kez aspirasyon sonrası kist tekrarlırsa unilateral tiroidektomi önerilir. Lobektomi aynı zamanda >4 cm üzeri veya kompleks kistlerin tedavisinde (%15 malignite gelişmesi riski) önerilir. Tiroid nodülünde hormonla inhibisyona rağmen büyüme olursa, bası semptomu oluşursa veya kozmetik nedenle tiroidektomi yapılabilir.

2.7. Tiroid Malign Hastalıkları

2.7.1. Tiroid Kanser Gelişimi

Malign tiroid tümörlerinin etiolojisinde radyasyon, aşırı iyot alımı önemli bir faktördür. Radyasyon sonucu gelişen tümörlerin çoğu papiller karsinom tipinde olur. Günümüzde karşılaşılan tiroid kanserlerinin %10'unda öyküde radyasyon maruziyeti pozitifdir (63).

Kadınlarda tiroid kanserleri daha çok görülür ve bunun nedeni seks hormonları olarak düşünülür. Puberte döneminde kadınlarda tiroid kanseri daha sık görülse de menapoza doğru

kadın/erkek oranı azalır. Bu durum seks hormonlarının onkojenezde önemini gösterir. Tablo 2.6’de tiroid kanseri etiolojisindeki faktörler sıralanmıştır.

Tiroid kanseri riski oral kontraseptiflerin kullanımında, erken menapozda, ilk doğumun geç yaşlarda olması durumlarında da artar.

Tiroid kanserlerinin rastgelme olasılığı bazı sendromlarda da artar, bu da tiroid kanserlerindeki genetik yatkınlığını gösterir. Cowden hastalığı veya Familial Adönomatöz Polipozis Koli (FAP)’li hastalarda tiroid kanseri görülme insidansı çok yükselmiş olur (63).

Tablo 2.6. Tiroid kanseri etiolojisinde etkili faktörler

- Radyasyon
- Diyetle iyot eksikliği
- Coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, volkanik bölgeler)
- Guatrojenler (kimyasal, diet)
- Daha önce varolan tiroid hastalıkları (Koloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi)
- Daha önce tiroid ameliyatı geçirmiş olmak
- İlaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları)
- Yaş (genç orta yaşta insidans yüksek)
- Cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek)
- Irk (Yahudiler)
- Aile öyküsü
- Obezite
- Multiparite
- Alkolizm
- Meme kanseri öyküsü
- Gardner sendromu, Cowden hastalığı, FAP
- Paratiroid adenomu

Sinyal iletim sistemlerinde görev alan protoonkogenlerin mutasyonları sonucunda onkogenler oluşur. Bu onkogenler kontrolsüz hücre çoğalmasına ve kanser oluşumuna neden olur (74). Tiroid kanseri onkogenezinde rol alan başlıca onkogenler Tablo 2.7’de gösterilmektedir.

Tablo 2.7. Tiroid kanseri ile ilişkili onkogenler

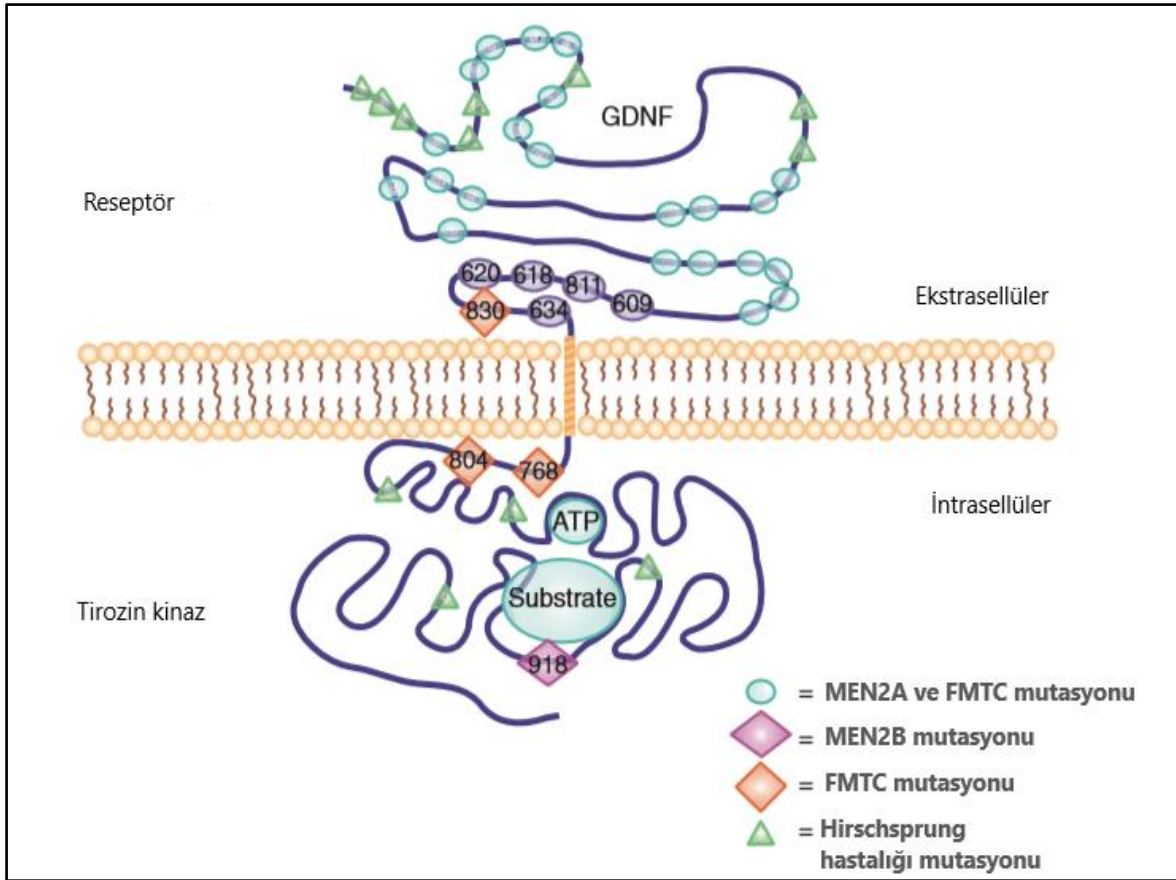
Papiller tiroid karsinomu	Ret / PTC, c-met, H-ras, trk, myc, fos
Foliküler tiroid karsinomu	K-ras, myc, fos
Medüller tiroid karsinomu	Ret, Ret / MTC
Anaplastik tiroid karsinomu	P53

RET proteini embrionik nöral ve ekskretor sistemden gelişen dokularda üretilir. RET proto-onkogenindeki bozulma bu sistemlerden gelişen organlarda patolojilerin oluşmasına neden olabilir (enterik invazyon bozukluğu-Hirschsprung hastalığı ve böbrek hastalıkları). RET proto-onkogeninde olan mutasyonlar MEN2A, MEN2B ve ailesel MTC'ye (%30) yatkınlığı artırır. RET geninin tirozinkinaz domaininin diğer genlerle değişmesi sonucunda oluşan ürünler de onkojen özellik taşır, bu da papiller tiroid kanser patogenezinde önemli rol oynar (15 RET/PTC). RET/PTC3 değişimi daha agresif olan solid tip PTC'nin gelişmesine neden olur. RET/PTC sinyal sisteminin aynı zamanda Ras, Raf ve MEK gibi diğer sinyal sistemlerini de içine alan mitogenactivated protein kinase (MAPK) yolu üzerinden etkilediği kesinleşmiştir (Şekil 6.2).

Tablo 2.8. Tiroid tümörögenezinde rol oynayan onkogenler, tümör suppressor genleri

GEN	FONKSİYON	TÜMÖR
Onkogenler		
<i>RET</i>	Tirozinkinaz aktivitesi olan membran reseptörü	Sporadik ve ailesel MTC, PTC
<i>MET</i>	Aynı	PTC-de aşırı çok
<i>TRK1</i>	Aynı	bazı PTC-lerde aktifleşmiş
<i>TSH-R</i>	Heterotrimerik G-proteine bağlı	Hiperfonksiyone adenom
<i>Gsa (gsp)</i>	Sinyal taşıyıcı molekül (GTF bağlanan)	Hiperfonksiyone adenom, follikuler adenoma
<i>Ras</i>	Sinyal taşıyıcı protein	Follikuler adenoma ve karsinoma, PTC
<i>PAX8/PPARγ1</i>	Onkoprotein	Follikuler adenoma ve Follikuler karsinoma
<i>B-Raf (BRAF)</i>	Sinyal taşıyıcı	PTC, Tall cell ve az diferansiye etmiş, anaplastik
<i>CTNNB1 (β-catenin)</i>	Sinyal taşıyıcı	Az diferansiye etmiş ve anaplastik kanserlerde aktifliği artmıştır
<i>TERT promoter</i>	Kromozom bütünlüğü	PTC, FTC ve Anaplastik tiroid kanserlerinde mutasyona uğramıştır
Tümör suprese edici genler		
<i>p53</i>	Hücre siklusü regülörü, hücreleri G1de tutar, apoptozu indükler	Diferansiye edilemeyen PTC, FTC ve Anaplastik kanser
<i>p16</i>	Hücre siklusü regülörü, siklin bağımlı kinazı inhibe eder	Tiroid hücreli kanserlerde
<i>PTEN</i>	Protein tirozin fosfataz	Follikuler adenoma ve karsinoma
Diğer genetik değişiklikler		
<i>mikroRNA</i>	küçük, kodlamayan RNA	Papiller ve bazı follikuler karsinomlarda spesifik türleri yükseliyor

Foliküler adenom ve karsinomların MNG, papiller ve anaplastik karsinomların %20-%40'ında **RAS** onkojeninde mutasyon görülmüştür. Papiller ve anaplastik tümörlerde %44 ve %22 oranla **BRAF** onkojeninde mutasyon görüldüğü hâlde foliküler tiroid kanserlerde bu onkojende mutasyon gözlenmemektedir (75). BRAF mutasyonları olan tiroid kanserlerinin daha agresif gidişli olması belirlenmiştir ve bunlar prognostik marker olarak da kullanılabilir. **p53** mutasyonu tiroid kanserlerinde nadir olmakla daha çok andifferansiye tiroid kanserlerinde görülür (76). Tablo 2.8'da birçok onkojen tümör suppresor genleri, onların fonksiyonları ve neden oldukları tümör tipleri sıralanmıştır.



Şekil 2.18. RET Tirozinkinaz reseptörünün yapısı(1)

“MEN2A, MEN2B, FMTC ve Hirschsprung hastalıkları RET proto-onkogeninin mutasyonu sonra oluşur. RET reseptörünün ekstrasellüler yerleşimli kodonlarındaki mutasyonlar MEN2A ve FMTC’ye, intrasellüler yerleşimli kodonlardaki mutasyonlar ise MEN2B-E neden olur (1).”

Farklı histo-morfolojik ve klinik özelliklerinin nedeniyle tiroid kanserleri genel olarak papiller, foliküler, medüller ve undifferansiye (anaplastik) kanserler olmakla dört majör gruba ayrılır. Papiller, foliküler ve hürthle hücreli karsinomlar tiroid parenkim dokusundan,

foliküllerden köken alır. Medüller karsinomlar ise nöral krestten gelişen doku ve yapılardan köken alır.

Tiroid tümörlerinin histolojik tiplerine göre WHO sınıflandırma listesi aşağıda gösterilmiştir:

Tiroid karsinomları

- Papiller karsinom
- Foliküler karsinom
- Az (poorly) diferansiye karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom
- Müsinöz karsinom
- Medüller karsinom
- Mikst mediller karsinom
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren spindle hücreli karsinom
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

Tiroid adenomları ve ilgili tümörler

- Foliküler adenom

Diğer tiroid tümörleri

- Teratom
- Primer lenfoma ve plazmasitoma
- Ektopik timoma
- Anjiyosarkom
- Düz kas hücreli tümör
- Periferik sinir kılıfı tümörleri
- Paragangliom
- Soliter fibröz tümör
- Foliküler dendritik hücreli tümör
- Langerhans hücreli histiositoz
- Sekonder tümör

Bu çalışmada diferansiye tiroid kanserleri araştırıldığından dolayı papiller, foliküler ve hürthle hücreli tiroid karsinomlarından bahsedilecektir.

2.7.2. Papiller Tiroid Kanseri (PTC)

Tiroidde en sık görülen (%80-%90) kanser tipi papiller tiroid kanseridir. PTC-epitelyal hücre kökenli olup tiroid folikül hücrelerinden gelişen, iyot tutan, TSH'ye yanıt veren, tiroid hormonu ve Tg sentezleyen kanserdir. PTC'lerin çoğu 20-50 yaş arasında görülür. K/E oranı 2/1'e olan bu kanserin gelişme hızı yavaş olup iyi bir prognoza sahiptir. Otopsi sonrası değerlendirmede olguların %36'ya kadarında gizli PTC bulunmuştur. PTC hastalarının 10 yıllık survisi >95% olarak görülür.

Papiller tiroid kanserli hastaların çoğu eutiroid olup boyunda yavaş büyüyen kitle ile prezente olur. Olguların büyük bir kısmında tiroidte tek nodül olur, %20 hastada birden fazla nodül görülür. Lokal invazif bulgularla aynı zamanda tanı sırasında disfoni (%5), disfaji ve dispne bulguları da kendini gösterebilir (66). Bu hastaların küçük bir kısmı servikal lenfadenopati ile karşımıza çıkar, ileri taramalar bu hastalarda tiroidde nodüllerin olduğunu gösterir. Çok az olguda ilk belirti uzak metastaz olarak görülmektedir. PTC'lerde uzak metastazlar (%20) geç dönemlerde görülmekle daha çok akciğerlere, kemik, karaciğer ve beyne olur.

PTC çocuklarda en sık görülen pediatrik tiroid malignansıdır. Tanı sırasında hastaların %90'ında servikal lenf düğümü metastazı ve %20'sinde akciğer metastazı görülür (67).

Tanı, fiziki muayene sonrası kanser şüphesi hâlinde tiroid dokusu veya lenf bezinden yapılan İİAB sonuçlarına esasen konulmaktadır.

Papiller tiroid karsinomlarının makroskopik 3 tipi ayırt edilir:

- Mikrokarsinom veya okült karsinom (1 cm'den küçük, lokal invazyon bulguları yoktur.)
- İntratiroidal karsinom (1 cm'den büyük, intratiroidal, lokal invazyon bulgusu yoktur.)
- Ekstratiroidal karsinomlar (Lokal olarak ileri, kapsül invazyonu vardır.)

Makroskopik incelemede lezyonların çoğunun gri-beyaz görünümde, düzensiz sınırlı, hatta çevre dokulara yapışık olduğu görülür. Bazı tümörlerde kalsifikasyon, nekroz veya kistik değişiklikler, nadir de olsa kemik formasyonu görülebilir. Multisentrisite ile de sık karşılaşılır.

Papiller tiroid kanserleri histolojik olarak yalnızca papiller yapılardan, foliküler yapılardan (foliküler variant) veya karışık papiller ve foliküler yapılardan oluşabilir. Tanı papiller tiroid kanserlerine karakteristik nükleer özellikler değerlendirilerek konulur. Mikroskopisinde büyük veziküller arasında düzensiz nükleuslu yapılar görülür. İİAB ile papiller tiroid kanseri tanısının konulması için patognomonik olan “**psammom cisimcikleri**” papillaların fibrovasküler stromasında konsantrik lamellar kalsifikasyon gösteren yapıların (Resim 2.5), “**orphan annie**” hücrelerinin kromatin dizilimi nedeniyle şeffaf hücre nükleuslarının görülmesi önemlidir (37, 63, 64, 65). Papiller tiroid kanserinin histopatolojik tipleri Tablo 2.9’da sıralanmıştır.



Resim 2.5. Psammom cisimciği (43)

Tablo 2.9. Papiller tiroid karsinoma tipleri

Konvansiyonel tip (klassik tip %70-75)
Foliküler tip (%8-13)
Papiller mikrokarsinom
Tall cell tip (uzun hücreli %12)
Onkositik tip
Kolumnar hücreli tip
Diffüz sklerozan tip
Solid tip
Clear cell (şeffaf hücreli) tip
Cribriform morular tip
Makrofoliküler tip
Belirgin 'hobnail' özellikli PTC
Fassitbenzeri stromalı PTC
Kombine papiller ve meduller karsinoma
Anaplastik karsinomaya diferense eden PTC

- Foliküler varyant: Prognozu klassik tip PTC ile aynıdır. Difüz veya multinodüler foliküler varyant agresif klinik seyir gösterir.
- Uzun hücreli varyant: Nadir görülür, eozinofilik sitoplazmalıdır, nekroz ve mitotik aktivite fazladır. Yaşlılarda ve erkeklerde sıktır, klinik olarak agresiftir.
- Onkositik varyant: Gros olarak kahverengi görünümündedir, Hashimoto tiroiditi ile sık görülür.
- Kolumnar hücreli varyant: Nadir görülür, metastatik adenokanser ile karışabilir, ekstratiroidal yayılım fazladır, agresif seyirlidir.
- Difüz sklerozan varyant: Genç hastalarda sık görülür, tiroidin difüz tutulumu mevcuttur, yaygın skuamöz metaplazi gösterir, tümörsüz kısımlar lenfositik tiroiditle karışabilir. Hastaların çoğunda otoantikörler (+). Nodal metastaz sıktır, %25 akciğer metastazı mevcuttur.
- Solid varyant: Vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım hastaların 1/3'ünde görülür. Özellikle radyasyona maruz kalmış çocuklarda daha sık rastlanır. Tümör hücrelerinde nekroz ve nükleer pleomorfizm varsa kötü diferansiye karsinom düşünülmelidir.
- Şeffaf hücreli varyant: Bu tipin metastazlarında primerin tiroid olduğunu saptamak histolojik olarak çok zordur.

- Kribriform karsinom: Ailesel adenomatöz polipoziste ve gardner sendromunda sık görülür, multifokal olur, genç kadınlarda daha sık rastlanır.
- Makrofoliküler varyant: En nadir formudur. Hiperplastik nodüllerle veya makrofoliküler adenomla karışabilir. Nodal metastaz nadirdir ama metastazları da makrofoliküler yapıdadır.
- PTK+fasciitis-like stroma: Çok nadirdir.
- Kombine papiller ve medüller karsinom: PTC minör komponenti oluşturur (<25).
- Papiller mikrokarsinom: <1 cm PTC.

Papiller tiroid karsinomu hastalarının değerlendirilmesi, hastalığın prognozunun belirlenmesi, hastaların yüksek ve düşük risk gruplarının oluşturulması için farklı prognostik skorlama sistemleri yapılmıştır. En çok kullanılan prognostik skorlamalar AGES (yaş, grade, uzanım, büyüklük), AMES (yaş, uzak metastaz, uzanım, büyüklük) ve MACIS (uzak metastaz, yaş, rezeksiyonun tamlığı, lokal invazyon, büyüklük)'tir.

1987'de Mayo Klinik AGES skorlamasını oluşturur. Bu skorlama; age (yaşı), grade (histolojik grade), extent (ekstratiroidal invazyon ve metastaz), size (tümör boyutları)'ı içeren parametreleri dikkate alır. AGES'te hastalar 4 risk grubunda değerlendirilir.

Lahey Klinik, 1988'de AMES (M-metastaz) skorlama sistemi oluşturarak papiller tiroid kanserlerinin prognozunu ve ölüm riskini belirlemeye çalışmıştır. AMES'te hastalar 2 risk grubunda yüksek ve düşük risk gruplarında değerlendirilir (77, 78, 79, 80).

Diğer kullanılan skorlama sistemi MACIS postoperatif skorlama sistemi olup AGES skorlama sisteminin modifikasyonudur. Bu skorlama sistemi uzak metastaz, yaş, rezeksiyon tamlığı, ekstratiroidal invazyon, büyüklük parametrelerini içermektedir. AMES'te cinsiyet, AGES'te grade ve MACIS'te inkomplet rezeksiyon üzerinde durulmaktadır ama bu skorlamaların hiçbirinde nodal metastaz prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir. AMES ve AGES sistemine göre kötü prognoza sahip olan hastalar Tablo 2.10'de gösterilmiştir (63).

Tablo 2.10. AMES ve AGES skorlamasına göre yüksek riskli hasta grupları

Kriter	AMES	Kriter	AGES
Yaş	Kadın> 50 Erkek> 40	Yaş	Kadın> 50 Erkek> 40
Metastaz	Uzak metastazi olanlar	Grade	Kötü diferansiye
Yayılım	Kapsül invazyonu + Eksratiroidal uzanım +	Yayılım	Komşu doku invazyonu Uzak metastaz
Boyut	➤ 5 cm	Boyut	➤ 4 cm

MACIS skorlama sistemi Tablo 2.11 ve Tablo 2.12’te gösterilmiştir. Bu skorlama sisteminde parametrelere verilen puanlar toplanarak alınan skora esasen 20 yıllık mortalite oranları belirlenir.

Tablo 2.11. MACIS skorlamasına göre puan hesaplanması için veriler tablosu

3.1 (yaş<39 ise), 0.08*yaş (yaş<40 ise) +0.3*tümör çapı cm
+1 (tam rezeksiyon yok ise)
+1 (lokal invaziv ise)
+3 (uzak metastaz var ise)

Tablo 2.12 MACIS skorlama sistemine göre 20 yıllık mortalite oranları

Grup	Skor	20 yıllık mortalite
1	< 6.0	0.9
2	6.0 – 6.9	11.3
3	7.0 – 7.9	44.4
4	> 8.0	76.5

Yukarıda da belirtildiği üzere yaş (20 yaşın altı, 60 yaşın üstü), tümörün büyüklüğü (>4 cm), ekstratiroidal yayılım, diferansiyasyon, uzak metastaz, nodal tutulum, tedavi sonrası nüks veya rezidü kalması PTC için prognostik faktörlerdir. PTC ileri yaş hastalarında daha agresif gidişli olur (83). Tiroid kanserlerinin kadınlarda daha az nüks ve daha uzun bir yaşamla seyrettiği gösterilmiştir (84). Mikrokarsinomlar (<1 cm) daha iyi seyirli iken >4 cm’nin üzerindeki tümörlerde kötü prognoz görülür (85). Ekstratiroidal tutulumu olan hastalarda nüks oranları %39’a kadar yükselir, bu da ekstratiroidal tutulumun kötü prognostik faktör olduğunu göstermektedir (86). Tümörün tipi ve grade de prognozu etkilemektedir (87).

Yukarıda sıralanan skortlama sistemlerinde “nodal metastaz” yer almasa da çalışmalarda bilateral boyun ve mediasten lenf nodu tutulumu olan hastaların ölüm oranlarının olmayanlara göre 3 kat fazla olması nodal metastaz kriterinin de prognostik faktör olduğunu gösterir (88, 89). DNA analizlerinde özellikle anöploidi görülen olgularda prognoz daha kötü olduğu görülmüştür (90).

Tüm bu prognostik faktörler birleştirildiğinde aşağıdaki risk faktörleri grupları ortaya çıkmaktadır:

-Düşük risk grubu: 45 yaş altı, tümör çapı küçük, ekstratiroidal yayılım yok, uzak metastaz yok, iyi diferansiye tm

-Orta risk grubu: 45 yaş altı ama yüksek risk grubundaki diğer faktörler (+) 45 yaş üstü, diğer faktörler (-)

Bir diğer evreleme sistemi ise TNM sistemidir (Tumor, Nodal status, Metastas). En sık kullanılan bu evreleme sistemi Tablo 2.13 ve Tablo 2.14’te verilmiştir.

Tablo 2.13. TNM evreleme sistemine göre tiroit kanserlerinin evrelemesi (PTC veya FTC).

Papiller veya Foliküler tümörler için				
Tanı yaşı	Tümör	Nodül	Metastaz	Evre
<55yaş	her hangi T	her hangi N	M0	I
<55yaş	her hangi T	her hangi N	M1	II
≥55yaş	T1	N0/Nx	M0	I
≥55yaş	T1	N1	M0	II
≥55yaş	T2	N0/Nx	M0	I
≥55yaş	T2	N1	M0	II
≥55yaş	T3a/T3b	her hangi N	M0	II
≥55yaş	T4a	her hangi N	M0	III
≥55yaş	T4b	her hangi N	M0	IVA
≥55yaş	her hangi T	her hangi N	M1	IVB

Tablo 2.14. TNM evreleme sistemine göre tiroit kanserlerinin evrelemesi (MTC ve Anaplastik)

MEDULLER TİROİD KANSERİ			
Tümör	Nodül	Metastaz	Evre
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T1-3	N1a	M0	III
T4a	her hangi N	M0	IVA
T1-3	N1b	M0	IVA
T4b	her hangi N	M0	IVB
her hangi T	her hangi N	M1	IVC
ANAPLASTİK KANSER			
Tümör	Nodül	Metastaz	Evre
T1-T3a	N0/Nx	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	her hangi N	M0	IVB
T4	her hangi N	M0	IVB
her hangi T	her hangi N	M1	IVC

Tanımlamalar:

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör yok.

T1: Tümör ≤ 2 cm tiroid dokusunda sınırlı.

T1a: Tümör ≤ 1 cm tiroid dokusunda sınırlı.

T1b: Tümör > 1 cm ve ≤ 2 cm tiroid dokusunda sınırlı.

T2: Tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm tiroid dokusunda sınırlı.

T3: Tümör > 4 cm veya sadece strep kasları kaplayan invazyon.

T3a: Tümör > 4 cm tiroid dokusunda sınırlı.

T3b: Tümör boyutuna bakmaksızın sadece strep kasları (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid) kaplayan ekstratiroidal büyüme.

T4: Step kaslardan başka çevre doku invazyonu var.

T4a: Tümör boyutuna bakmaksızın yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus ve RLN invazyonu.

T4b: Tümör boyutuna bakmaksızın prevertebral fassiya, karotid arte veya mediastinal damar invazyonu.

REJİYONEL LENF BEZLERİ (N)

Nx: Rejiyonel lenf nodları değerlendirilemedi.

N0: Rejiyonel lenf nodu metastazları saptanmadı.

N1: Rejiyonel lenf nodlarına metastaz var.

N1a: Level VI veya VII lenf bezlerine metastaz metastaz.

N1b: Level I, II, III, IV veya V lenf bezlerine metastaz metastaz.

UZAK METASTAZ (M)

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Papiller tiroid kanserlerinin tedavisi total veya totale yakın tiroidektomidir. 1 cm ile 2 cm arası boyutlarda tümör olan olgularda lobektomi sonrası nüksün %24 ve tiroid kanserine bağlı mortalitenin %49 olması (81), asıl lezyonun karşı tarafında bulunan lobda da mikrokanser görülme olasılığının %85 olması, papiller kanserlerde multifokalitenin görülme oranının %87,5 olması (68) nedeniyle ATA (American Thyroid Association)'nın 2009 guideline'larında PTC'lerde total veya totale yakın tiroidektomi önerilir. PTC hastalarında total tiroidektomi için endikasyonlar Tablo 2.15'da gösterilmiştir

Tablo 2.15. Papiller tiroid kanseri tedavisinde total tiroidektominin tercih edilme sebepleri

Papiller karsinomlarda tümörün multisentrik olma eğiliminin fazla olması
Kemik metastazlarını saptamada radyoaktif iyot ile tüm vücut taraması yapılabilmesi
Kalan tiroid dokusundaki mikroskopik kanser odaklarından indifferansiye kanser gelişim riski
Tiroglobulinin hastalığın seyrinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi
Radyoaktif iyot dozunun terapötik olarak azaltılması

Güncel araştırmalar sonucu ise (ATA 2015) >1 cm ve <4 cm olan, ekstratiroidal tutulumu ve lenf nodu metastazı olmayan tümör hastalarının tedavisinde hem total tiroidektomi hem de lobektomi yapılabilir. Tiroidektomi sırasında büyümüş veya patolojik görünümlü santral lenf nodülleri de çıkarılmalıdır (level VI). 2015ATA güncellemesine göre lateral lenf nodu tutulumu olan hastalarda, T3 veya T4 tümörü olan PTC hastalarında profilaktik olarak ipsilateral veya bilateral diseksiyon yapılabilir (82).

Cerrahi sonrası RAI (radyoaktif iyot) tedavisi nüks ve mortaliteyi düşürmek ve kalan dokunun ablasyonu için kullanılır. RAI tedavisi postoperatif 4.-6. haftadan başlanır. İnvazyon ve metastaz varlığında 150-200 mCi, ablasyon için ise 100 mCi verilir (69).

2.7.3. Foliküler Tiroid Kanseri (FTC)

Foliküler tiroid karsinomu tiroid folikül hücrelerinden gelişen iyi diferansiye tiroid kanseridir. PTC'den sonra en sık görülen tiroid kanseridir (%10-%15) ve iyot eksikliği bölgelerinde daha sık olur. PTC'de görülen nükleer özellikler foliküler kanserde olmaz (70, 71). Kadınlarda 3 kez daha sık olmakla daha çok 50 yaşlarda görülür. Çocuklarda çok az karşılaşılır.

Foliküler kanserler hızlı büyüyen soliter tiroid nodülü olarak veya uzun zamandır mevcut olan guatr olarak saptanır. Genellikle ağrısız olur. PTC'den farklı olarak cervical metastaz riski daha düşüktür (%5). Uzak metastazı sıklıkla akciğer ve kemiklere olur. Makroskopik olarak çoğu zaman >1 cm'den büyük, kapsüllü, iyi sınırlanmış soliter lezyon olarak prezente olur ama invazif formu da görülür. Nadir olarak geniş vasküler invazyon da görülür, bu durumlarda invazyon superior vena cavaya kadar uzayabilir.

Foliküler bir lezyonda malignansi tanısı kapsüler veya vasküler invazyonla konulur. İİAB'de invazyon varlığı gösterilemediğinden bu hastaların İİAB sonuçları genelde foliküler neoplazm olarak tanımlanır. Hastalarda klinik olarak kanser tanısının konulması zor olur ve bu nedenle foliküler tiroid kanserlerinde tanı anında uzak metastazlar oluşmuş olur. Histolojik olarak kolloidden fakir foliküler hücreler görülür.

Klinik olarak hastalar genellikle ötiroid olur. Foliküler karsinom ile adenom ve papiller karsinom ayrımı yapılmalıdır. Yukarıda da söylendiği gibi FTC'de nükleer inklüzyonlar olmaz. Eğer Orphan Annie nükleusu veya psammoma cisimlerini görülürse bu varyasyon PTC'nin foliküler varyantıdır. Bu tümörler papiller tiroid karsinomu gibi seyreder. Lenf nodu metastazı %10 olarak görülür. Foliküler karsinom vasküler yolla yayıldığı için uzak metastaz sık rastlanır. Hastaların ilk tanı anında %50'sinde kemik, akciğer ve karaciğer metastazları olur.

Foliküler tiroid karsinomları papiller tiroid kanserlerine göre daha kötü gidişli olur. Minimal invazif foliküler karsinomda mortalite %3-5 arasında olduğu hâlde geniş invazyon gösteren foliküler karsinomlarda uzun dönem mortalite %50'leri bulmaktadır (91). FTC'lerin kötü prognostik faktörleri Tablo 2.16'da sıralanmıştır.

Tablo 2.16. Foliküler Tiroid karsinomda kötü prognostik faktörler

Uzak organ metastazı	İleri yaş (>50)
Cinsiyet	Belirgin damar invazyonu
Lenf düğümü metastazı	Yüksek tümör grade
Multifokalite	Büyük tümör (>5cm)
Anöploid	Tiroid kapsül infiltrasyonu
Çevre doku infiltrasyonu	

Bu faktörlerden en fazla birini taşıyan tümörler düşük riskli tümörler olarak kabul edilir. Bu tümörlerde 5 yıllık mortalite %1, 20 yıllık mortalite ise %14'tür. Oysa bu faktörlerden 2 veya daha fazlasını içeren tümörler yüksek riskli tümörler olarak kabul edilir ve 5 yıllık mortalite %53, 20 yıllık mortalite oranı ise %92'dir.

İİAB sonrası foliküler lezyon tanısı almış hastalarda lobektomi yapılmalıdır. Bunun nedeni foliküler lezyonların nihai patolojide %70-80 arası oranda benign adenom olmasıdır. Foliküler karsinom tanılı hastalardan ise düşük risk gruplarında (35 yaşından genç, tümör çapı 1 cm'den az, minimal kapsül invazyonu) ve kapsül invazyonu birkaç noktada olan vakalarda tek taraflı lobektomi ve istmektomi yapılabilir. İİAB'de atipisi olan, yaşlı, tümör

boyutu 4 cm üzeri olan, aile öyküsü pozitif, radyasyon almış olgularda ise bilateral total tiroidektomi cerrahi tedavisidir. Lenf nodu metastazı görülen hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapılır ama FTC'lerde profilaktik lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (37, 63, 70, 71). İlk ameliyatta lobektomi yapılan hastanın patoloji sonucunda foliküler tiroid karsinomu saptanırsa prognostik faktörler (ileri yaş, tm boyutu, grade, damar invazyonu, kapsüler tutulum, metastaz) göz önünde bulundurularak tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonu konulmalıdır.

2.7.4. Hürthle Hücreli Karsinom

Hürthle hücreli karsinom iyi diferansiye tiroid kanseridir, WHO sınıflamasına göre foliküler tiroid karsinomunun subsuptipi olarak kabul edilir ve malign tiroid hastalıklarının yaklaşık %3'üne neden olmaktadır. Hürthle hücreli karsinom FTC'lere göre daha kötü gidişlidir.

Hürthle hücreli karsinomların foliküler karsinomlardan farkı şunlardır:

- Multifokal ve bilateral olması (%30)
- RAİ tutulumunun olmaması (%5)
- İpsi ve kontrateral metastazların olması (%25)
- Mortalitenin yüksek olması (10 yılda %20 mortalite)

Hürthle hücreleri büyük, poliglonal ve granüler eosinofilik hücreler olup sitoplazmalarında pleomorfik, hiperkromatik nukleusları ve çok sayıda mitokondrileri görülür. Hürthle hücreli kanserlerde benign hürthle neoplazmlarına göre kolumnar ve uzun küboidal hücrelere daha fazla rastlanır. Hashimoto tiroiditinde, Graves hastalığında veya multinodüler guatrlarda da adalar şeklinde hürthle hücreleri görülebilir.

Hürthle hücreli kanser vakalarının yaklaşık 1/3'üne papiller karsinom ve nonmalign tiroid lezyonları eşlik eder. Eğer hücre populyasyonunun %75'ten fazlasını hürthle hücreleri oluşturuyorsa ve enkapsüle ise bu neoplazm hürthle hücreli neoplazm adlandırılabilir. Eğer tiroid dokusunda bulunan hürthle hücrelerinin etrafında kapsül yoksa o zaman buna neoplazm değil, hürthle hücre değişimi denir.

Hürthle hücreli kanserlerde tümör çapı yaklaşık 4-5 cm olur, genellikle hastalar boyunda kitle, şişlik nedeniyle hastaneye başvurur (73). Bu duruma kadınlarda erkeklere

göre daha sık karşılaşılr, 50-70 yaş arası daha sık görülür. Bazen disfaji, ses kısıklığı, solunum yolları obstruksiyonu, özefagusa bası ve obstruksiyon gibi semptomlar da gelişebilir. İlk başvuru sırasında hastaların yaklaşık %25'inde servikal ya da mediastinal lenf nodu metastazı görülür. Hürthle hücreli karsinomlu hastaların yaklaşık %34'ünde uzak metastaz saptanmaktadır. Uzak metastazlar en sık akciğer, kemik, karaciğer, adrenal bez, santral sinir sistemine olur.

İİAB tanıda en sık kullanılan yöntemdir. Hürthle hücreli neoplazmlar için makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin çok az görülmesi, iri nükleus ve belirgin nükleer plemorfizmin izlenmesi karakteristiktir. Ama İİAB'de hürthle hücreli tiroid kanserleri için spesifik olan kapsüller ve vasküler invazyon değerlendirilemediği için kesin tanı konulamaz.

Hürthle hücreli karsinomların tedavisi cerrahidir. Hürthle hücreli karsinomlu hastalarda rutin olarak santral boyun diseksiyonun yapılması ve saptanmış lateral boyun lenfadenopatisi olanlarda ise modifiye lateral boyun diseksiyonunun önerilir. Hürthle hücreleri radyoaktif iyotu az tuttuğundan RAI tedavisinin başarısı oldukça düşüktür. Hürthle hücreli karsinomların tedavisinde kemoterapi kullanılmaz.

Tiroglobulin salgıladıklarından rekürrensleri tiroglobulin düzeyi ile takip edilebilir. Prognozu diğer diferansiye tiroid karsinomlarına göre daha kötüdür. 10 yıllık yaşam %65 olarak bildirilmiştir. Hürthle hücreli karsinomlar diğer diferansiye tiroid karsinomlarındaki gibi belirlenmiş prognostik faktörlere sahip değildir (63).

2.8. Tiroid Otoantikörleri

2.8.1. TRAb

Tiroid otoimmunitesi, farklı tiroid antijenlerine karşı antikorların oluşmasıdır. Bu antijenlerden Tiroglobulin (Tg), Tiroidperoksidaz TPO (antimikrozomal antikor) ve Tiroid stimule edici hormon reseptörü (TSHR) gösterilebilir. Bu çalışmada TRAb olarak bilinen TSHR'ye karşı oluşan antikor anlatılacaktır.

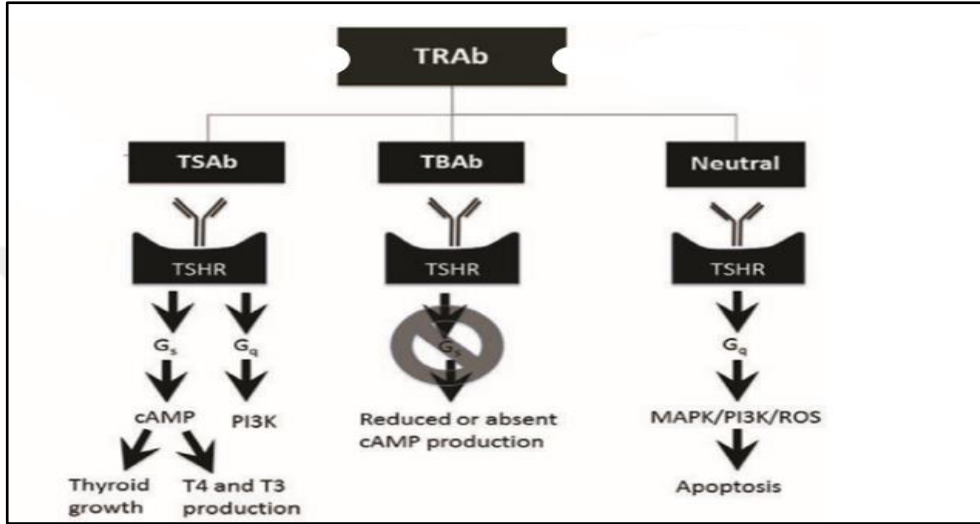
TRAb (TSH-Reseptör Antikoru), TSH reseptörünün membran dışı bölümündeki bazı aminoasit dizinlerine karşı oluşan otoantikordur.

TRAb otoantikorunun 3 tipi vardır (Şekil 2.19).

-tiroid uyarıcı antikorlar (TSAb-Thyroid Stimulating Antibody)

-tiroid bloke edici antikorlar (TBAb-Thyroid Blocking Antibody)

- nötr antikorlar (Nötr TRAb oksidatif stress yoluyla apoptozisi başlatır. (107))



Şekil 2.19. TRAB tipleri ve onların etki mekanizmaları (95)

1956 yılında bulunan TSHR antikorları ilk olarak LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) adlandırılmıştır (92, 93). TRAb antikorları arasında hipertiroidizme neden olan TSAb tipi daha çok öğrenilmiştir. TRAb'ın uyarıcı tipi olan TSAb TSHR'ye bağlanınca oluşturduğu etki TSH ile aynı efekti verir. TSHR'yi hücre membranına bağlı çift G-protein grubuna ait olup sinyal aktarım sistemi olarak cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) yolunu kullanır. TSAb, TSHR'ye bağlanarak adenilatsiklaz aktivitesinin artmasına ve tirositlerde cAMP'nin düzeyini yükselmesine neden olur. TSAb'ın etkisi ile tiroidde foliküler proliferasyon, tiroidin büyümesi, tiroid hormon (T4, T3) üretimi ve salgısı artar. Bu da negatif geri bildirim yoluyla hipofizden TSH salınımının azalmasıyla sonuçlanır. TBAb ise tirositlerde c-AMP düzeyini düşürerek inhibisyona yol açar (94, 95).

TSH'nin reseptöre bağlanmasını inhibe eden TSHR antikorları ilk olarak tiroid hücre membranlarının kullanılması ile ölçülmekte idi ve spesifik değildi. İkinci jenerasyon ölçüm yöntemlerinde ise kemiluminesan ve radyoizotop işaret ile birlikte analitik spesifisite değerlerinde yükselme izlendi. İkinci jenerasyon ölçüm yöntemleri ile 1,5 IU/L üzerindeki TRAb düzeyi Graves hastalığı için pozitif olarak değerlendiriliyordu. Üçüncü jenerasyon

ölçüm yöntemleri TSAb TSH-reseptörüyle birleştikten sonra ortaya çıkan artan c-AMP üretimine dayanır. Bu ölçüm yöntemlerinde sadece TSAb değerlendirilir.

Yapılan çalışmalar sonucunda Graves hastalıklı hipertiroidizmde TRAb değerinin sensitivitesi %97, spesifitesi ise %99 olarak sonuçlanmıştır (99). Bu nedenle hipertiroidizm için olan en son ATA (American Thyroid Association) kriterlerinde hipertiroidizm tanısının konulması zamanı bakılan TRAb ile RAİ tutulumu/görüntülemesi ve Dopler USG eş değer taşımaktadır (97).

Birçok hastalık ve semptomların ayırıcı tanısında, bazen tedavinin ayarlanmasında kandaki TRAb düzeyine bakılması önem taşımaktadır. Bu durumlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır:

- Egzoftalmin ayırıcı tanısı (ötiroid Graves hastalığı, unilateral egzoftalm)
- Pretibial miksödem ayırıcı tanısı
- Tirotoksikoz ayırıcı tanısında sorun varsa (klinik ve US yeterli olmuyorsa)
- Gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda (neonatal tirotoksikoz riski bakımından)
- RAİU yapılamayan emziren kadınlarda Graves hastalığını postpartum tiroiditten ayırmak için
- Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar verme
- Antitiroid tedavi sonlandırılacağı zaman

Graves hastalığını subakut ağrısız tiroiditlerden ve postpartum tiroiditlerden ayırmak için de TRAb otoantikörünün düzeyine bakılır. Graves hastalığının GO (Graves oftalmopatisi) ve PTM (pretibial miksödem) gibi ekstratiroidal klinik bulgularının tanısının konulmasında (özellikle eutiroid hastalarda) TRAb değerlerine bakılması önemlidir (Şekil 2.20). Hipertiroidik olmayan Graves hastalarında ekstratiroidal semptomların sorumlusu TRAb olabilir.

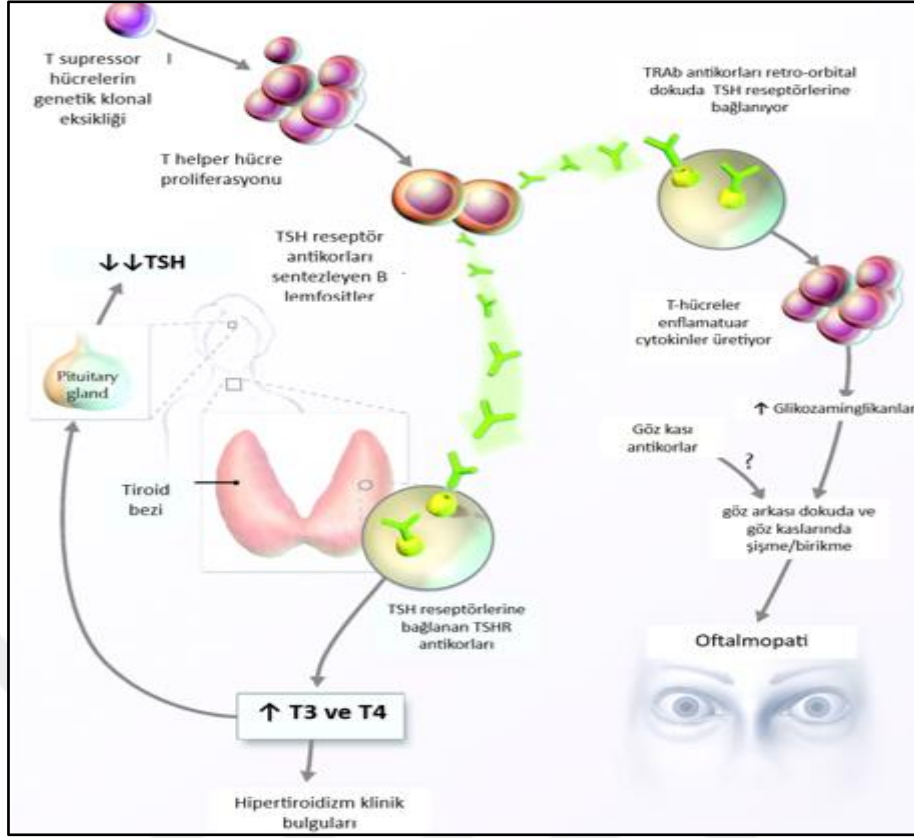
Graves hastalığı zamanı TRAb'ın titresi bağışıklık sisteminin cevap reaksiyonuna, hastalığın tedavi yöntemlerine ve tedavi sonrası geçen zaman dilimine bağlı olarak değişir. İlaçla tedavi, cerrahi tedavi ve RAİ tedavisi gruplarına (neredeyse eşit sayıda) ayrılmakla 131 Graves hastası arasında yapılan değerlendirilmede hastalarda tedavi sonrası TRAb değerlerinde yükselme ve ortalama 12-18 ay sonra bu değerlerin normale dönüştüğü görülmüştür (100). TRAb otoantikörlerinin titresi aynı zamanda GD hastalarının tedavisinin

planlanmasında önem taşımaktadır. Yüksek TRAb değerleri olan hastalarda 12-18 ay devam eden antitiroidal ilaç tedavisi sonrası iyileşme olasılığı düşük olduğu için bu hastalarda cerrahi veya RAİ tedavisi daha çok önerilir (98).

Graves hastalarının metimazolla tedavisi sonrası hastalarda TRAb düzeylerinde belirgin azalma görülmüştür (Kontrol gruplarına göre yüksek olsa da tedavi öncesi değerlere göre azalmış olur.). Antitiroid tedavi sonrası yükselmiş TRAb değerleri Graves hastalığının nüks bulgusudur. Antitiroid tedavi sonrası rekurrens geliyorsa TRAb değerlerine bakılarak hasta RAİ veya cerrahi tedavi açısından da değerlendirilmelidir (97). Bazı Gravesli hastalarda hipertiroidik fazdan sonra hipotiroidik aşama gelişir, bunun nedeni poliklonal olan TRAb otoantikorlarından TBAb'ın TSAb'a göre daha çok oluşmasıdır.

Gebelikte hipertiroidizm tanısının konulmasındaki zorluk, radyoaktif iyotla testlerin yapılamamasıdır. Bu nedenle gebelikte hipertiroidizmin en sık nedeni olan gestasyonel hipertiroidizmle Graves hastalığının ayırıcı tanısında TRAb düzeyine bakılır (101). Eğer hasta TRAb negatifse o zaman hipertiroidizme neden olan diğer hastalıklar, Graves dışı hastalıklar düşünülmelidir. Gebelikten önce antitiroid ilaç tedavisi alan hastalarda TRAb değerlerine bakılarak gebelik sürecindeki tedavisi ayarlanır. TRAb plasentadan geçer ve fetal tiroid 20. haftadan fonksiyon göstermeye başladığı için bazen fetal hipertiroidizm gelişebilir. Fransa'da yapılan çalışmada TRAb değeri 5 IU/L üzeri olan hastalarda fetal ve neonatal tirotoksikoz gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (103). Bu nedenle tedavinin ayarlanması için TRAb değerine ilk trimesterde bakılması önerilir.

TRAb antikorları Graves hastalığı (GD) ve onun semptomlarının (oftalmopati (GO), pretibialmiksödem (PTM) ve dermopati) patojenezinde önem taşır. Graves oftalmopatisi (GO) orbitanın otoimmün enflamatuvar hastalığıdır. Graves hastalığı ve GO arasındaki klinik bağlantı onların her ikisinin aynı sistemik süreçle ilişkili olduklarını ve ortak antijenlere, TSHR sahip olduklarını gösterir. Orbital enflamasyon, TRAb'a ve orbital fibroblastların T-helper hücre infiltrasyonuna bağlı olarak gelişir. Bu hücrelerin TSHR taşıdıkları ispatlanmıştır (104). TRAb ile aktivasyonu sonrası fibroblastlar c-AMP yoluyla hialuronik asit sentezi ve adipogenezi artırır, bu da GO bulgularının oluşmasına neden olur (105, 106).



Şekil 2.20. TRAb ve Graves Hastalığı patojenezi

Yapılan çalışmalar ve pratik değerlendirmeler sonucunda Graves hastalığı + GOsi olan hastalardaki TRAb düzeyinin oftalmopatisi olmayan Graves hastalarındaki TRAb düzeyinden çok yüksek olduğu saptanmıştır (96). TRAb'ın TSAb ve TBAb gibi subtipleri dikkate alınırsa TSAb düzeyi yüksek olan hastalarda Graves hastalığı daha keskin ve GO'su daha belirgin olduğu hâlde TBAb titresi yüksek olan hastalarda Graves hastalığı bulguları daha hafiftir ve GO'su olmayabilir (96, 102).

Pretibial miksödem otoimmün tiroid hastalığının nadir görülen ekstratiroidal bulgularından olup (Graves hastalığında %2) GO ile beraber rastlanır. Orbital fibroblastlar gibi pretibial fibroblastlar da TSHR antijenini eksprese eder, onlar da sensitivize T-hücreleri ve TRAb'ın etkisiyle enflamatuar ve infiltratif kaskadı başlatır (108, 109). Otoimmün cevabı takiben fibroblastlarda proliferasyon, glikozaminglikanların fazla üretimi ve birikmesi başlanır, bu da çözülme-yen ödemin oluşmasıyla sonuçlanır. Bunları takiben pretibial alanlarda dermopati ve lenfödem gelişir (110).

TRAb; spesifik otoimmün hastalık ve semptomlar için hem prognostik marker hem de tanısal faktör olarak kabul edilir (GD, GO ve PTM).

3. MATERYAL METOT

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğine 2006-2019 yılları arasında başvuran ve tiroid bezi hastalıkları nedeniyle opere edilen hastaların dosyası retrospektif olarak tarafımızca incelenmiştir.

Çalışmaya hastanemizde yapılan İİAB ve onun sitolojik değerlendirilmesi, tiroid bezinin radyolojik görüntülenmesi, tiroid hormonlarının ve tiroid antikorlarının düzeyine bakılması ve diğer tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi sonucunda ameliyat edilen 898 hasta dâhil edilmiştir.

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Nitel veriler yüzde ve sayı olarak ifade edilmiştir. Nicel verilerin analizinde normal dağılım testi olarak Kolmogrow Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde non-parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin analizinde Yates ki-kare testi, Pearson Ki-kare testi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Binary lojistik regresyon testi ve ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Binary lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve TRAb değişkenleri modele dâhil edilmiştir. Kategorik cinsiyet değişkeni için referans kategori kadın olarak belirlenmiştir. TRAb değişkeni için yapılan ROC eğrisi analizinde eğri altındaki alan hesaplanmıştır. Anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hipertiroidik hastalarda cinsiyet, yaş , tiroid hormon T3, T4, TSH düzeyleri, anti-TPO, anti-Tg, TRAb otoantikoru değerleri , tümör boyutu, tümörlerin USG özellikleri, papiller tiroid kanserinin subtipleri gibi veriler karşılaştırılarak TRAb otoantikorunun PTC'lerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçları değerlendirirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dâhil edilen tiroidektomi yapılmış 898 hastadan 757'si benign tiroid hastalıkları ön tanısıyla ameliyata alınmış ve bunlardan 259'unda patoloji sonucu papiller tiroid kanseri ile uyumlu raporlanmıştır. Toksik guatr ön tanısıyla ameliyata alınan hasta sayısı 216 olup bunlardan 76 hastada patoloji sonucu papiller tiroid kanseri olarak raporlanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan 216 kişinin yaş ortalaması 46.45 ± 13.22 'dir (min:19-max:73). Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler

Cinsiyet	n	%
Erkek	53	24,5
Kadın	163	75,5
Yaş grubu		
15-29	23	10,6
30-44	77	35,6
45-59	74	34,3
60-74	42	19,4
Toplam	216	100.0

Tablo 4.2. Preoperatif ve patolojik tanıları

Preoperatif tanı	n	%
TDG	94	43,5
TMNG	122	56,5
Patolojik Tanı		
PTC mikro	52	24,1
PTC klasik	12	5,6
PTC miks	1	0,5
PTC foliküler	7	3,2
PTC hurtle	2	0,9
PTC tall cell	1	0,5
PTC onkositik	1	0,5
Benign	140	64,8

Tablo 4.3. Hastaların evre, USG ve lokalizasyon bulguları

Evre	n	%
T1	64	29,6
T2	9	4,2
T3	3	1,4
USG		
Hipoekojen	117	54,2
İzoekojen	92	42,6
Hiperekojen	7	3,2
Lokalizasyon		
Diffüz	45	20,8
Sağ	85	39,4
Sol	83	38,4
Bilateral	3	1,4

Tablo 4.4. Tiroid dokusu belirteçlerinin kalitatif sonuçları

TRAB	n	%
Normal	129	59,7
Pozitif	87	40,3
T4		
Normal	112	51,9
Yüksek	104	48,1
T3		
Normal	71	32,9
Yüksek	145	67,1
TSH		
Normal	-	-
Düşük	216	100,0
Anti TG		
Normal	160	74,1
Pozitif	56	25,9
Anti TPO		
Normal	121	56,0
Pozitif	95	44,0
TG		
Normal	113	52,3
Pozitif	103	47,7

Tablo 4.5. Tiroid dokusu belirteçlerinin ortalama kantitatif sonuçları

Parametre	n	Min.	Max.	X	S. S.
TRAB değeri	216	0,13	404,5	24,21	46,23
T4 değeri	216	0,08	7,7	2,31	1,68
T3 değeri	216	0,47	46,0	7,67	7,10
TSH değeri	216	0,004	2,52	0,10	0,26
Anti TG değeri	216	1,65	4000,0	198,49	486,34
Anti TPO değeri	216	0,17	869,0	129,01	194,33
TG değeri	216	0,00	2600,0	128,80	233,79
TM boyutu	76	1	60	11,36	11,04

Tablo 4.6. Malignite hastalarında TRAb ve diğer tiroid belirteçleri arasındaki korelasyonlar

	r	p
TRAB-T4	0.288	0.012
TRAB-T3	0.266	0.020
TRAB-TSH	-0.259	0.001
TRAB- anti TG	0.096	0.408
TRAB- anti TPO	0.245	0.033
TRAB-TG değeri	-0.075	0.521
TRAB- Tm boyutu	-0.043	0.710

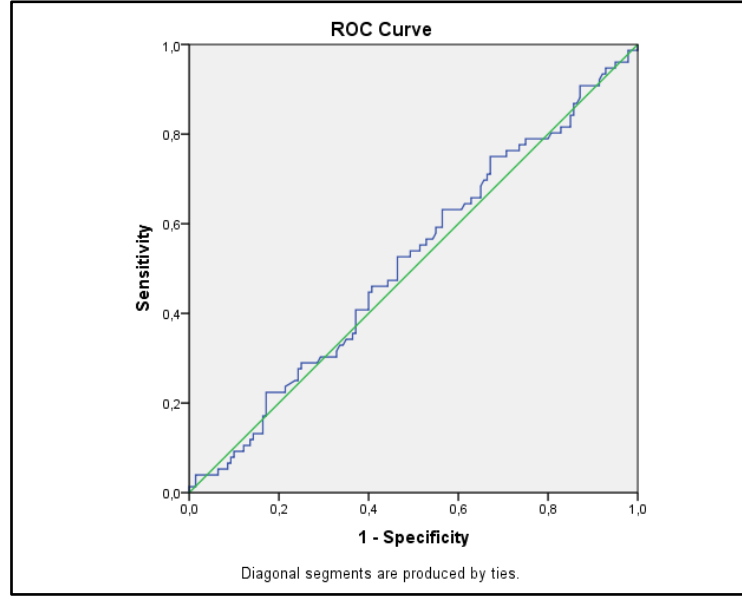
TRAb ve patolojik tiroid dokusundan salınan parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde TRAb ile T3, T4 ve anti-TPO değerleri arasında pozitif yönde zayıf anlamlı ilişki olduğu, TSH ile negatif yönde zayıf anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur.

Malign ve benign hastaların TRAb parametresi için yapılan ROC eğrisi analizi sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. TRAb değeri ROC eğri analizi

			95% C.I.	
Area	Std. Errora	p	Alt sınır	Üst sınır
0,515	0,041	0,724	0,434	0,595

Benign ve malign ayırımında TRAb değerinin kullanılamayacağı, eğri altındaki alanının anlamlı çıkmadığı bulunmuştur. TRAb, tiroid lezyonlarının benign/malign ayırımında iyi bir tanı testi değildir. Eğri altındaki alan verilmiştir.



Şekil 4.1. TRAb değişkeni eğri altındaki alan

Tablo 4.8. Preoperatif tanıya göre tiroid parametreleri kıyaslamaları

	TDG		TMNG		p
Parametre	X±S.S.	Medyan	X±S.S.	Medyan	
TRAB değeri	32.49±50.01	14.75	17.84±42.17	5.66	0.724
T4 değeri	2.76±1.96	2.03	1.97±1.34	1.58	0.866
T3 değeri	9.48±8.46	5.68	6.28±5.48	4.72	0.813
TSH değeri	0.08±0.29	0.005	0.11±0.23	0.008	0.791
Anti TG değeri	266.72±527.67	38.31	145.93±47.06	19.80	0.252
Anti TPO değeri	160.10±212.78	39.21	105.04±176.00	15.45	0.033
TG değeri	103.65±121.83	77.00	148.18±291.28	69.00	0.144

Tablo 4.9. Yaş ve cinsiyete göre TRAb değerleri

Cinsiyet	X±S.S.	Medyan	p
Erkek	23.43±36.07	10.95	0.639
Kadın	24.47±49.17	9.63	
Yaş grubu			
15-29	15.66±21.38	7.99	0.933
30-44	21.67±34.78	9.00	
45-59	26.70±48.23	11.10	
60-74	29.19±66.98	9.86	

Tablo 4.10. Malign ve benign lezyonlarda TRAb sonuçlarının karşılaştırılması

	Benign		Malign		p
Parametre	X±S.S.	Medyan	X±S.S.	Medyan	
TRAB değeri	23.47±41.44	9.48	25.77±10.53	10.53	0.724
T4 değeri	2.40±1.84	1.69	2.16±1.34	1.75	0.866
T3 değeri	7.79±7.06	4.98	7.46±7.21	4.96	0.813
TSH değeri	0.12±0.31	0.005	0.05±0.11	0.007	0.791
Anti TG değeri	243.00±571.64	28.41	116.51±248.82	20.38	0.252
Anti TPO değeri	139.38±194.20	22.99	109.90±194.41	15.88	0.033
TG değeri	119.18±143.65	73.00	146.53±343.44	71.48	0.144

Yaş, cinsiyet ve TRAb değişkenlerinin dâhil edilerek malignite riskini tahmin etmek için kurulan ikili lojistik regresyon analizinde model uyumunun iyi olduğu bulunmuştur (omnibus test $p<0,001$). Cinsiyet değişkeni için referans kategori kadın olmaktadır. Modelin doğru tahmin etme yüzdesi %68,1'dir. Binary lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 4.11'de verilmiştir.

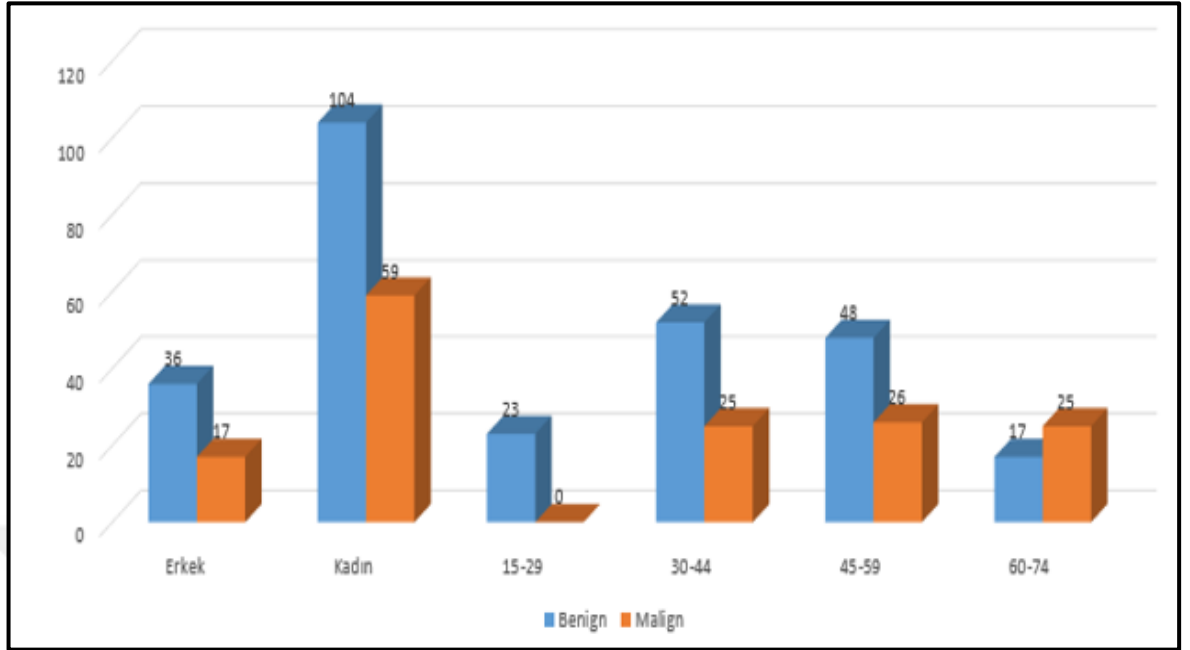
Tablo 4.11. Binary lojistik regresyon sonuçları

Patolojik tanı				
	B	p	O.R.	CI %95
Yaş	0.053	<0.001	1.054	1.029-1.080
Cinsiyet	0.031	0.930	1.032	0.515-2.067
TRAB	0.000	0.984	1.000	0.994-1.006
Constant	-3.122	<0.001	0.044	

Modele dâhil edilen üç değişkenden sadece yaş değişkeninin modele anlamlı katkı yaptığı bulunmuştur. Yaş arttıkça patoloji sonucunun malign çıkma ihtimali 1,05 kat artmaktadır. TRAb ve cinsiyet değişkenlerinin katsayılarının anlamlı olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.12. Cinsiyet ve yaşa göre patoloji sonuçlarının kıyaslanması

Patoloji sonucu (n/satır%)				
Cinsiyet	Benign	Malign	X2	p
Erkek	36 / 67.9	17 / 32.1	0.145	0.704
Kadın	104 / 63.8	59 / 36.2		
Yaş grubu				
15-29	23 / 100.0	0 / 0.0	23.645	<0.001
30-44	52 / 67.5	25 / 32.5		
45-59	48 / 64.9	26 / 35.1		
60-74	17 / 40.5	25 / 59.5		

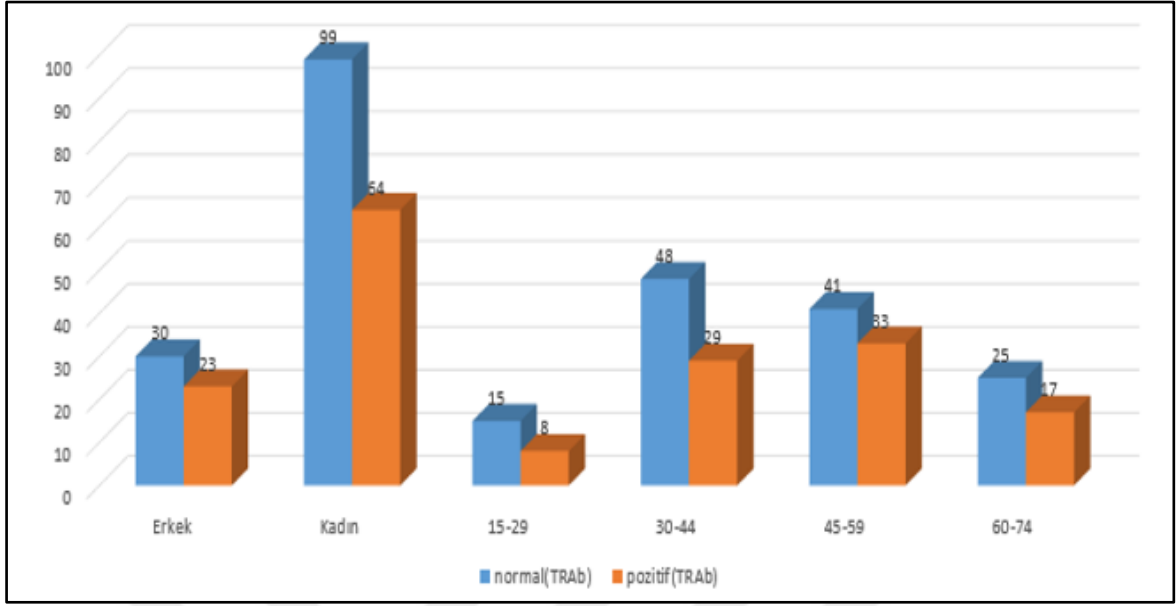


Şekil 4.2. Cinsiyet ve yaşa göre patoloji sonuçlarının kıyaslaması

Cinsiyete göre patoloji sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmazken yaş gruplarına göre anlamlı fark bulunmuştur ve yaş arttıkça malignite oranının arttığı görülmüştür.

Tablo 4.13. Cinsiyet ve yaşa göre TRAb sonuçlarının kıyaslanması

TRAB sonucu (n/satır%)				
Cinsiyet	Normal	Pozitif	X2	p
Erkek	30 / 56.6	23 / 43.4	0.138	0.710
Kadın	99 / 60.7	64 / 39.3		
Yaş grubu				
15-29	15 / 65.2	8 / 34.8	1.082	0.782
30-44	48 / 62.3	29 / 37.7		
45-59	41 / 55.4	33 / 44.6		
60-74	25 / 59.5	17 / 40.5		

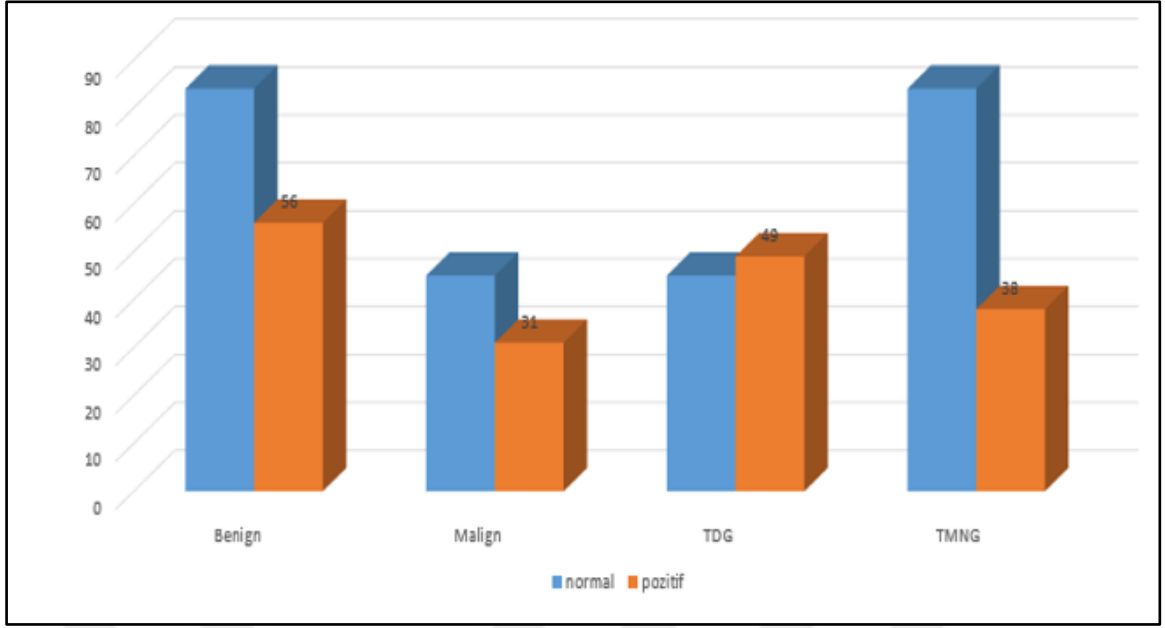


Şekil 4.3. Cinsiyet ve yaşa göre TRAb sonuçlarının kıyaslaması

Cinsiyete ve yaşa göre TRAb değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.14. Preoperatif tanı, patolojik tanı ve evrelere göre TRAb pozitifliği kıyaslaması

TRAB sonucu (n/satır%)				
Preoperatif tanı	Normal	Pozitif	X2	p
TDG	45 / 47.9	49 / 52.1	9.715	0.002
TMNG	84 / 68.9	38 / 31.1		
Patolojik tanı				
Bening	84 / 60.0	56 / 40.0	0.013	0.910
Malign	45 / 59.2	31 / 40.8		
Evre				
T1	40 / 62.5	24 / 37.5	4.691	0.080
T2	5 / 55.6	4 / 44.4		
T3	0 / 0.0	3 /100.0		



Şekil 4.4. Preoperatif ve patolojik tanıya göre TRAb pozitifliğinin kıyaslaması

Preoperatif tanı açısından bakıldığında TDG tanılı hastaların TRAb sonuçlarının anlamlı olarak daha fazla pozitif olduğu bulunmuştur.

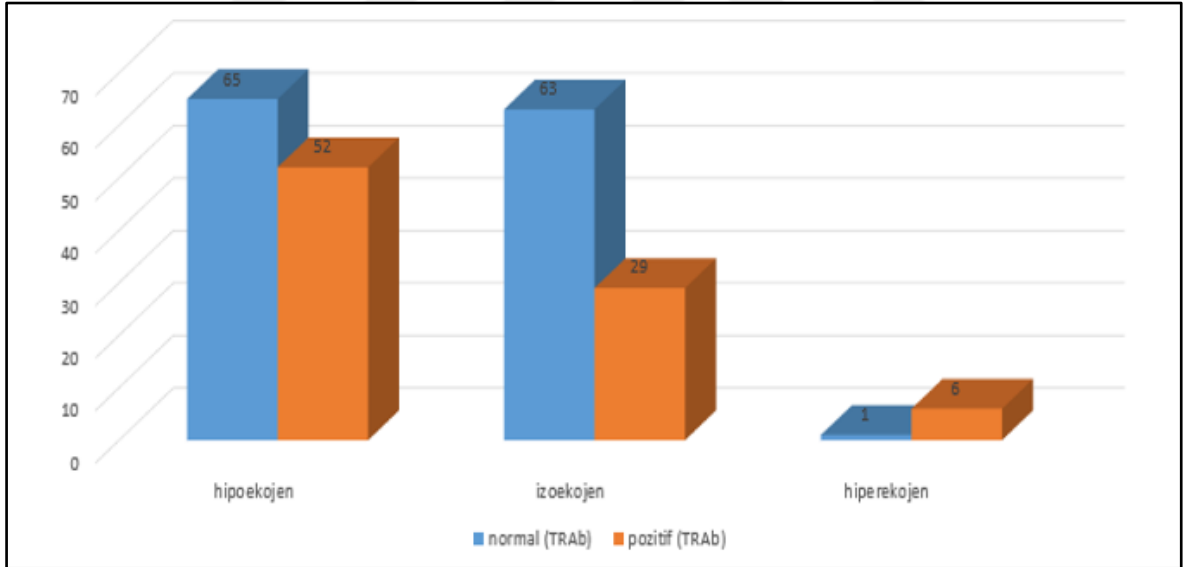
Tablo 4.15. Tiroid parametreleri ile TRAb pozitifliğinin karşılaştırılması

	TRAB sonucu (n/satır%)		X2	Phi	p
	Normal	Pozitif			
T4					
Normal	77/68.8	35/31.3	7.881	0.191	0.005
Yüksek	52/50.0	52/50.0			
T3					
Normal	50/70.4	21/29.6	5.034	0.153	0.025
Yüksek	79/54.5	66/45.5			
TSH					
Normal	-	-			
Düşük	129/59.7	87/40.3			
Anti TG					
Normal	106/66.3	54/33.8	9.911	0.225	0.002
Pozitif	23/41.1	33/58.9			
Anti TPO					
Normal	84/69.4	37/30.6	10.759	0.223	0.001
Pozitif	45/47.4	50/52.6			
TG					
Normal	66/58.4	37/41.6	0.170	-0.028	0.680
Pozitif	63/61.2	40/38.8			

Tiroid parametreleri ile TRAb pozitifliğinin karşılaştırılmasına bakıldığında T4 yüksekliği, T3 yüksekliği, Anti-TG yüksekliği ve Anti-TPO yüksekliği olan hastalarda TRAb pozitifliğinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu parametreler arasındaki ilişki katsayılarına bakıldığında pozitif yönde anlamlı zayıf ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.16. USG sonucu ve Lokalizasyona göre TRAb pozitifliğinin kıyaslaması

Lokalizasyon	TRAb sonucu (n/satır%)		X2	Cramer V	p
	Normal	Pozitif			
Diffüz	19 / 42.2	26 / 58.7	10.329	0.219	0.016
Sağ	58 / 68.2	27 / 31.8			
Sol	49 / 59.0	34 / 41.0			
Bilateral	3 / 100.0	0 / 0.0			
USG sonucu					
Hipoekojen	65 / 55.6	52 / 44.4	9.784	0.213	0.008
İzoekojen	63 / 68.5	29 / 31.5			
Hiperekojen	1 / 14.3	6 / 85.7			



Şekil 4.5. Lezyonun USG sonucuna göre TRAb pozitifliğinin kıyaslaması

USG sonucu diffüz olan hastalarda ve hiperekojen olan hastalarda TRAb pozitifliği anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını tiroid kanserleri oluşturur. Tiroid kanserleri aynı zamanda tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ine ve kanser nedenli ölümlerin %0,2'sine neden olur (111). Tiroid kanserlerinin etioloji ve patogenezi kesin olarak öğrenilmemiştir. Tiroid hastalıkları ve tiroid kanserleri zamanı hastaların laboratuvar değerleri ve bu değerlerle tiroid kanseri arasındaki ilişki hâlâ araştırılmaktadır.

Toksik diffüz guatr hipertiroidik hastalıkların yaklaşık %60-%80'ine neden olur. Tiroid hastalıklarının büyük bir grubunu oluşturan hipertiroidik hastalarda tiroid kanserinin nadir geliştiği, hatta önceleri Graves hastalığının tiroid kanserlerinden koruduğu da düşünülmekte idi (112, 113). Yapılan son çalışmalar ise bunun tam aksini söylemekte ve hipertiroidik hastalarda diferansiye tiroid kanseri gelişiminin normal populyasyona göre yükselmiş olduğunu göstermektedir (112). ATA'nın son verilerine göre Graves hastalığında tiroid kanserleri %2 oranında görülüyor (114.)

Bu çalışmada hipertiroidik hastalarda papiller tiroid kanserinin gelişmesinde TRAb otoantikörünün rolü ve papiller tiroid kanseri açısından tanısal değerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

TRAb, Graves hastalığı için tanısal bir otoantikordur ve incelenen faktörler arasında PTC için en yüksek risk katsayısına sahiptir. TRAb otoantikörünün TSH reseptörüne hem uyarıcı (TSAb) hem de inhibe edici (TBAb) etkisi vardır.

TSAb, TSH ile aynı şekilde TSHR'ye agonistik aktivite göstererek hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninden bağımsız olarak tiroid hormonları sekresyonuna ve tirotoksikozaya yol açar. TSAb TSH reseptörüne bağlanınca TSH ile aynı iletim yollarını uyararak mitojenik ve antiapoptotik etkileri olan adenilatsiklaz ve fosfolipaz C kaskadını aktive eder. TRAb ile uyarılma tiroid dokusunda proliferasyona, hiperplaziye ve hiperfonksiyona neden oluyor, bu da PTC gelişmesiyle sonuçlanabilir.

TBAb'nin TSH reseptörüne bağlanması ise tiroisit içinde c-AMP oluşumunun azalması, hücre fonksiyonunun zayıflaması ve takibinde atrofik hipotiroidizmle sonuçlanabilir. Negatif geri bildirim mekanizması yoluyla hipofizden aşırı miktarda TSH salgılanır, bu da PTC'nin gelişimine neden olabilir (118).

Preece ve meslektaşları, yaptıkları çalışmada diferansiye tiroid kanseri hücrelerinin normal tiroid hücreleri gibi TSH-R eksprese ettiğini ve TRAb'ın diferansiye tiroid kanserlerinin büyümesinde rolünün olduğunu göstermiştir (130). Başka bir çalışmada Filetti ve arkadaşları (126), TSH'nin hem normal hem de kanser hücrelerinin büyümesini uyardığını ve Graves hastalığında TSH ve tiroid uyarıcı antikorlar arasında benzerlikler olduğunu göstermiştir.

Weber ve arkadaşları (2006), yaptıkları çalışmada Graves hastalığı olan hastaların %17'sinde eş zamanlı olarak tiroid kanseri görüldüğünü belirtmiştir (128).

Larson ve meslektaşları, yürüttükleri çalışmada hipertiroidizmlı hastalarda tiroid kanserinin gelişmesi riskinin 3 kat daha fazla olduğu fikrini ileri sürmüştür (141).

Azizi ve arkadaşları, çalışmalarında (142) hipertiroidik hastalarda serum TSH'nin ≥ 1 μ IU / ml yükselmesi ile tiroid kanseri oluşması riskinin yükseldiğini göstermiştir.

Haymart ve arkadaşları da benzer şekilde (143) tiroid kanseri ile TSH yüksekliğinin ilişkili olduğunu çalışmalarında ispatlamıştır.

Çalışmamızda papiller tiroid kanseri saptanan hipertiroidik hastalarda TRAb değerleri ile TSH değerleri arasında ilişki araştırılmıştır. Bu değerlendirmede hipertiroidik PTC hastalarında TRAb ile TSH arasında negatif yönde zayıf anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Tablo 4.6.'da bu korelasyon gösterilmiştir.

TSH, tiroid bezi gelişimini uyaran faktördür. TSH düzeyi ile tiroid maligniteleri arasında pozitif korelasyon vardır. TSH değeri PTC için bağımsız risk faktörüdür (115, 116.). TSH'nin aynı zamanda tiroid kanserinde hücre gelişimi, invazyon ve angiogenezini artırdığı gösterilmiştir. Bazı araştırmalar sonucunda (117) ise TSH'nin PTC için bağımsız risk faktör olmadığı ve PTC patogeneğinde İGF-1 gibi büyüme faktörlerinin daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Filetti ve arkadaşları, çalışmalarında TRAb'ın TSH bağımlı hücre aktivasyonu ve büyüme yollarında olduğu gibi vasküler endotelial büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü ve onların reseptörlerine benzer etkiyi yaparak diferansiye tiroid kanserlerinde invazivliği ve anjiyogenezi uyardığını göstermiştir (126).

Malaguarnera ve arkadaşları, çalışmalarında TSH'nin diferansiye tiroid kanser hücresi büyümesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve bunun da insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (131).

Diferansiye tiroid kanser hücreleri fonksiyonel TSH reseptörlerini taşıyor. Bu da TSH'la aynı yolları kullanan TRAb-ın karsinoma patojenezinde önemli bir rol oynadığını kanıtlar. TRAb ve TSH tiroid foliküler hücrelerinde mitozu artırmak ve apoptozu bloke etmek gibi benzer etki oluşturabilir. Buradan da TRAb'ın endotelial ve plasental büyüme faktörlerini aktive ederek tiroid kanseri anjiyogenezini uyardığı düşünülür (118). Bu nedenle artan TRAb'ın PTC'yi indüklediği tahmin edilmektedir.

Bazı araştırmalar Graves hastalığı zamanında gelişen tiroid kanserlerinin daha agresif olduğunu söyler (121.) Ancak bu her zaman karşılaşılan tablo değildir (122). TRAb pozitif Graves hastalarının daha agresif diferansiye tiroid kanserleri ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir.

Megan ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları çalışmada (138) tiroid nodülü olan hastalarda yüksek TSH düzeyinin diferansiye tiroid kanseri ve ileri evre tümörle ilişkili olduğunu göstermiştir.

E. Fiore ve arkadaşları, çalışmalarında (139) serumda düşük TSH değerleri olan nodüler tiroid hastalarında papiller tiroid kanserinin gelişme riskinin düşük olduğunu göstermiştir.

Murat Özdemir ve arkadaşlarının 2019 yılında otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid kanseri arasında ilişki üzerine yaptıkları çalışmada Graves hastalarında malign ve benign grupları arasında TRAb açısından anlamlı fark buldukları hâlde ($p=0,031$), Graves hastalarında malign ve benign grupları arasında TSH, fT3, fT4, TSH ve kalsitonin açısından anlamlı fark saptamamıştır ($p<0,001$).

Bu çalışmada hipertiroidik papiller tiroid kanserli hastalarda da tiroid parametreleri ile TRAb değerleri karşılaştırıldığında T4 ve T3 yüksekliği ile TRAb pozitifliği arasındaki ilişki zayıf pozitif anlamlı olarak bulunmuştur (Tablo 4.6.).

Shuan Lee ve arkadaşları, (141) otoimmün tiroid hastalıkları ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada sT4, T3 ve pozitif TRAb düzeylerinin benign

hastalarda tiroid kanserli hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada otoimmün tiroid hastalarının yaklaşık %29,8’inde PTC saptanmıştır.

Bu çalışmada aynı zamanda hipertiroidik PTC hastalarında patolojik tiroid dokusundan salınan parametreler ve TRAb değerleri karşılaştırılmıştır. Tiroid antikörleri ve TRAb düzeyleri değerlendirildiğinde Anti-TG yüksekliği ve Anti-TPO ($p<0,033$) yüksekliği ile TRAb yüksekliği arasındaki ilişki katsayılarında pozitif yönde anlamlı zayıf ilişki tespit edilmiştir (Tablo 4.6.).

Graves hastalığında yüksek TRAb serum seviyelerinin tiroid kanserinin gelişmesini indüklediğini gösteren kaynaklar da vardır (126).

Hipertiroidizmi olan hastalarda gelişen tiroid kanseri tipi daha çok papiller mikrokarsinomadır. Papiller mikrokarsinom sıklığının yüksek olmasının nedeni olarak Graves hastalarında PTC tanısının erken konulması veya kanser ilerlemeden hastanın hipertiroidizm nedenli opere olması ve kanserin hastada insidental olarak patoloji sonucunda belirlenmesidir (123).

Belfiore A (124) ve Pellegriti G, arkadaşlarıyla (125) yaptıkları çalışmalarda Graves hastalarında papiller tiroid kanseri ve foliküler tiroid kanserinin agresifliğinin artması fikrini öne sürmüştür.

Çalışmamızda değerlendirilen 216 hipertiroidik hastanın 76’sında papiller tiroid kanseri saptanmıştır. Bu tiroid kanserleri arasında papiller mikrokarsinom tüm değerlendirilen hasta grubunun %24,1’ini oluşturmaktadır. Bu da yukarıda belirtildiği gibi papiller mikrokarsinomun fazla görülmesi, hipertiroidik hastaların kanser dışı nedenle ameliyat olması ve kanser ilerlemeden patoloji incelemede insidental saptanmasına bağlıdır (Tablo 4.2.).

Belfiore ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada (142) hipertiroidik hastalarda nodülden malignite gelişme oranlarının %2,3-%45,8 arasında olduğunu göstermiştir.

Murat Özdemir ve meslektaşları, yaptıkları çalışmada (154) hipertiroidizm ve nodüler guatrı kıyaslayınca Graves hastalığında papiller karsinomun arttığını göstermiştir (postop patoloji değerlendirme). Aynı zamanda Graves hastalarında gelişen tiroid kanserlerinde TRAb değerinin daha düşük olduğunu belirlemiştir.

Kraimps JL ve meslektaşları (143), Graves hastalarında nodülleri değerlendiren çalışmalarında; Belfiore A ve meslektaşları ise Graves hastalarında artmış tiroid kanseri agresifliğini değerlendiren çalışmalarında (144) ötiroid guatr nedenli opere edilen hastalarla kıyaslandığında hipertiroidi nedeniyle opere edilen hastalarda tiroid kanseri riskinin arttığını bildirmiştir.

Sokal ve meslektaşları, yaptıkları çalışmalarında hipertiroidizmi olan hastalarda tiroid kanser insidansının 20 kez arttığını saptamıştır (148).

Yeh ve meslektaşları, yaptıkları geniş tabanlı kohort çalışmasında 1 milyon hastanın verilerini analiz ederek hipertiroidik hastalarda baş ve boyun kanserlerinin, özellikle tiroid kanseri riskinin arttığını göstermiştir (149).

Araştırmamızda 216 hipertiroidik hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Değerlendirilen hastaların 76'sında patoloji sonuçları papiller tiroid ca olarak raporlanmıştır. 216 TRAb pozitif hipertiroidik hastadan 76'sında papiller tiroid kanserinin saptanması üzerine TRAb düzeyi ile papiller tiroid kanseri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Preoperatif olarak hastada görülen TRAb değerinin PTC tanısında prognostik faktör veya tümör belirteci olarak kullanılabilmesini araştırmak için çalışmamızdaki veriler Tablo 4.7.'de gösterildiği gibi girilerek ROC eğrisi (Şekil 4.1.) oluşturulmuştur. Analiz sonucunda eğri altında kalan alanın anlamlı çıkmadığı görülmüştür ($p<0,724$).

Çalışmamızda hipertiroidik hastalarda pozitif TRAb düzeyinin preoperatif olarak papiller tiroid ca tanısında prognostik faktör olmaması görülmüş ve TRAb değerinin bir tümör belirticisi, tm markeri olarak kullanılamayacağı gösterilmiştir.

TRAb, tiroid lezyonlarının benign/malign ayrımında iyi bir tanı testi değildir.

Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada Graves hastalarında meme kanseri riskinin 1,58 ve tiroid kanseri riskinin ise 10,4 kez arttığı bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda Graves hastalarında PTC gelişme riskinin 16 kez yükseldiğini göstermektedir (119, 120). Tüm bu çalışmalara bakarak TRAb ve PTC arasındaki ilişkiye dair kesin bir sonuç olmadığı görülmüştür.

Bazı araştırmacılar, Graves hastalığı olanlarda tiroid kanserinin multifokalite ve uzak metastazının ötiroid hastalarına göre daha sık olduğunu bulmuştur (124, 125.).

Hipertiroidizm, tiroid bezinde ultrasonografik olarak benign ve malign nodüllerin ayrımında zorluklar çıkaran değişikliklere neden olur (140).

Kim ve arkadaşları (150), USG’de tiroid kanserinin tespit edilmesi ile ilgili yürüttükleri çalışmada 245 Graves hastasından oluşan bir seride nodül görülme sıklığının yaşla birlikte yükseldiğini göstermiştir.

Hipertiroidizmde nodüllerin görülme sıklığı Graves hastalığına göre daha yüksek, karsinoma rastlanma sıklığı ise aynıdır. Priscila Lima ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada papiller tiroid ca’lı hastalarda, Graves hastalığı olanlarda hiperekojenik nodüller; hipertiroidizmi olanlarda ise izoekojenik nodüller daha fazla gözlenmiştir (162).

Takashima ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tiroid karsinomunun daha çok hipoekojen nodül olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (151).

2004 yılında Solivetti ve arkadaşları yürüttükleri çalışmada ise ultrasonografide küçük hiperekojenik nodüllerde de atipik olarak tiroid karsinomu oluştuğunu göstermiştir (152).

Haugen BR ve arkadaşları, 2015 yılında palpasyonla tespit edilebilen tiroid nodüllerin kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise yaklaşık %1 olduğu göstermiştir (145).

Tan GH ve arkadaşlarının 1997’de ve Guth S ve arkadaşlarının 2009’da yaptıkları çalışmalarda görüntüleme yöntemlerinin artması ve değerlendirilmenin daha net yapılmasıyla USG tarafından normal popülasyonda saptanan nodüllerin %19-68 arasında değiştiği belirlenmiştir (146, 147).

Çalışmamızda 2008-2019 yılları arasında opere edilen ve patoloji raporu papiller tiroid ca ile uyumlu olan hipertiroidik hastaların preoperatif USG sonuçları da incelenmiştir. Hipertiroidik PTC hastalarındaki nodüller ve TRAb değerleri kıyaslanarak aralarındaki ilişkiye bakıldığında USG sonucunda diffüz ve hiperekojen nodülleri görülen hastalarda TRAb pozitifliği anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.16).

Graves hastaları ve ötiroid hastalarda PTC’nin klinikopatolojik özellikleri ve prognozunu değerlendiren başka bir çalışmada Graves hastalığı olanlarda anlamlı olmasa da tümör boyutunun daha küçük olduğu belirlenmiştir. Araştırmada TRAb değerleri ile tümör boyutu arasında ters bir korelasyon olduğu, ekstratiroidal uzanım ve lenf nodu metastazının

TRAb değerleri ile ilişkili olmadığı öğrenilmiştir. Bu da TRAb'ın tümör oluşumu ve tümör agresifliği üzerindeki mutlak rolünün sınırlı olduğunu düşündürmektedir (127).

Kim ve arkadaşları, 2004 yılında yaptıkları çalışmada (150) hipertiroidik hastalarda tiroid kanserinin sıklığının 45 yaşından büyük hastalarda daha da (%1,3'e karşılık %6,7) arttığını bulmuştur. Çalışmada yaş, lokal ileri hastalığı öngören tek önemli faktör olarak belirlenmiştir.

Azizi ve arkadaşları, çalışmalarında tiroid kanserli hipertiroidik hastalarda tiroid kanserinin artmış serum anti-Tg konsantrasyonu ve <45 yaş ile ilişkili olduğunu göstermiştir (133).

Pascual ve arkadaşlarının 2012 yılında hipertiroidik hastalarla multinodüler guatr hastaları arasında görülen diferansiye tiroid kanseri üzerine yürüttükleri çalışmada tiroid karsinomu olan hipertiroidik hastalarda kanserle yaş arasındaki ilişki tam olarak belirlenememiştir (135).

Araştırmamıza dâhil edilen hipertiroidik hastalarda yaş, cinsiyet ve TRAb değerleri ile malignite arasında ilişki değerlendirilmiştir. Bu amaçla Tablo 4.11'de gösterildiği gibi ikili lojistik regresyon analizi modeli kurularak inceleme yapılmıştır (omnibus test $p < 0.001$). Binari lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre yaş arttıkça TRAb değeri yüksek olan hastalarda patoloji sonucunun malign çıkma ihtimali 1,05 kat yükselmiştir.

Ren M. ve arkadaşlarının 2014 yılında Graves hastalarında tiroid kanserinin prediktif faktörlerini araştıran çalışmalarında (136) hipertiroidik hastalarda malignite riskinde erkeklerle kadınlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

2010 yılında Mazopakis ve arkadaşları da retrospektif olarak yaptıkları çalışmada (137) tiroid kanserli hipertiroidik hastalarda erkek ve kadınlar arasında istatistiksel fark bulamamıştır.

Bu çalışmamızda 53 erkek ve 163 kadın, toplam 216 hasta değerlendirilmiştir. Tablo 4.11'de gösterilen ikili lojistik regresyon analizine esasen cinsiyete göre patoloji sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır yani TRAb ve cinsiyet değişkenlerinin katsayılarının anlamlı olmadığı görölmüştür.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 2008-2019 yılları arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında tiroid bezi hastalıklarına bağlı olarak ameliyat edilmiş 898 hasta arasından hipertiroidi (Graves hastalığı) nedeniyle opere edilen 216 kişi ayrılarak tarafımızca incelenmiştir. Bu 216 hipertiroidik hastanın yaşı, cinsiyeti, ameliyat öncesi TSH, T3, T4, anti-TPO, anti-TG değerleri, USG bulguları ve patoloji sonuçları ile TRAb antikoru arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan 216 kişinin yaş ortalaması $46,45 \pm 13,22$ 'dir. Yaş, cinsiyet ve TRAb değerleri dâhil edilerek kurulan ikili lojistik regresyon analizinde sadece yaş değişkeninin modele anlamlı katkı yaptığı görülmüştür ($p < 0.001$). Yaş arttıkça malign patoloji sonucu itimali 1,05 kat artmıştır.

Pozitif TRAb değerlerinin preoperatif olarak hipertiroidik hastalarda papiller tiroid ca için prognostik anlamının belirlenmesine yönelik yapılan araştırmamızda TRAb'ın tiroid lezyonlarının benign/malign ayrımında iyi bir tanı testi olmadığı görülmüştür.

Pozitif TRAb değeri hipertiroidik hastalarda preoperatif olarak papiller tiroid kanseri için bir tümör belirteci olarak kullanılamaz. Pozitif TRAb değerlerine göre hipertiroidik hastalarda preoperatif olarak papiller tiroid ca açısından tedavi ve takibin yapılması uygun görülmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Sadler GP, Clark OH. (1999). Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. (eds). *Principles of Surgery*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1661-1687.
2. Clark T, Savı N. (2000). History, ontogeny and anatomy. In: Wener I. (eds). *The Thyroid*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1-5.
3. Basedow CA. (1840). Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. *Wochenschr Heilkd*, 197-220.
4. George R, Murray BA, Camb MB. (1891). Notes on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid of a sheep. *British Medical Journal*, 796-797.
5. Geeta L, Orlo HC. (2019). *Thyroid and parathyroid. Schwartz's principles of surgery*. 11th ed. New York, McGraw-Hill.
6. Sadler TW. (2010). Head and neck. In: *Langman's Medical Embryology*, 11th ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 267-73.
7. Cochard L. (2002). Head and neck. In: *Netter's Atlas of Human Embryology*. Philadelphia, Saunders, 9: 215-28.
8. Gray H. (2000). *Anatomy of the human body*, 20th ed. Philadelphia, Lea Febiger, 1918. New York, Bartleby. 2000.
9. Collins P. (1999). Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. (eds). *Gray's Anatomy*, 38th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 176.
10. Pansky B. (1982). *Review of medical embryology*. New York, Macmillan Publishing, 128-133.
11. Kay DJ, Goldsmith A. (2010). Embryology of the thyroid and parathyroids. e-Medicine specialities, otolaryngology and facial plastic surgery, embryology. emedicine.medscape.com.
12. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. (2008). Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1299-301.
13. Dorion D, Lemaire D. (2008). Thyroid anatomy. e-Medicine specialities, clinical procedures, anatomy. emedicine.medscape.com
14. Schumacher GH, Aumüller G. (2010). *Klinik temelli topografik insan anatomisi*, 7. baskı. Akkın SM, Marur T. (Çeviri editörleri). İstanbul, Deomed, 159-160.
15. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. (2009). İnsan anatomisi fotoğraflı disseksiyon atlası. Çeviri: Akkın SM. İstanbul, Deomed, 175.

16. Naidoo D, Boon JM, Mieny CJ, Becker PJ, van Schoor AN. (2007). Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: An anatomical study. *Clin Anat*, 20:516-520.
17. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al. (1999). *Comprehensive management of head and neck tumor*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1728-1731.
18. Skandalakis JE, Droulias C, Harlaftis N, et al. (1976). The recurrent laryngeal nerve. *Am Surg*, 42:629-634.
19. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. (2010). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*, 43:221-227.
20. Rees B, McLachlan SM, Furmaniak J. (1988). Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev*, 9:106-121.
21. Vassart G, Dumont JE. (1992). The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev*, 13:596-611.
22. Arıncı K, Elhan A. (2001). Anatomi. Ankara, Güven Kitabevi, 349-351.
23. Cumhuriyet M, Yener N, Tuncel M. (2001). *Temel anatomi*. Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim Aş, 293-299.
24. Wennerberg J, Gertzen H. (2010). Surgery of the thyroid gland. In: Arnold W, Anniko M, Anniko M, et al (eds). *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. New York, Springer-Verlag, 601-9.
25. McDougall IR. (2006). Thyroid anatomy and physiology. In: McDougall IR. (eds). *Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease*. New York, Springer-Verlag, 21-56.
26. Amdur RJ, Mazzaferri EL. (2005). Basic thyroid anatomy. In: Amdur RJ, Mazzaferri EL (eds). *Essentials of Thyroid Cancer Management*. New York, Springer-Verlag, 3-6.
27. Randolph GW, Shah JP. (2003). Unilateral thyroidectomy: Indications and technique. In: Randolph GW (eds). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders, 265-83.
28. Randolph GW. (2003). Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW (eds). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders, 300-41.
29. Stewart WB, Rizzolo LJ. (2007). Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. In: Oertli D, Udelsman R (eds). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Springer-Verlag, 13-20.
30. Steward DL, Hairston JA. (2009). Developmental and surgical anatomy of the thyroid compartment. In: Gourin CG, Terris DJ (eds). *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management of Thyroid and Parathyroid Diseases*. New York, Thieme, 11-7.

31. Miller FR. (2003). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*, 36:1-7.
32. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A Jr, Hojaij FC, dos Santos LR. (1992). Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck*, 14:380-383.
33. Cernea CR, Ferraz AR, Furlani J, Marques LA, Pontes PA, Bevilacqua RG, et al. (1992). Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Am J Surg*, 164:634-639.
34. Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. (2002). Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128:296-303.
35. Kaynaroglu ZV. (2013). Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. İçinde: Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi* 4. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 167:1871-1876.
36. Guyton AC. (1989). Tiroid bezi ve metabolik hormonlar. *Tıbbi Fizyoloji*. 3. baskı. Ankara, Nobel Kitabevi, 2:1293-1309.
37. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. (2019). *Schwartz's Principles of Surgery*. New York, McGraw-Hill, 11e.
38. Yıldırım S, İşgör A. (2000). Tiroid fonksiyon testleri. İçinde: İşgör A (Editör). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 139-52.
39. Tunçbilek A. (2000). Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İçinde: İşgör A (Editör). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 169-175.
40. Kaynaroglu ZV. (2013). Tiroid nodüllerine genel yaklaşım. İçinde: Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi*, 4. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1877-1881.
41. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. (1997). Diagnostic imaging of the thyroid gland. In: Falk SH (eds). *Thyroid Disease*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Raven, 135-143.
42. Wilson AG, O'Mara RE. (1997). Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. In: Falk SE (eds). *Thyroid Disease*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Raven, 113-131.
43. Cibas ES, Ali SZ. (2009). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 19(11):1159-1165.
44. Karakan Hİ. (2008). İnce İğne Aspirasyon Biopsisi ve Frozen Section Yöntemlerinin Tiroid Kitlelerindeki Cerrahi Yaklaşım Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
45. Taşkara B. (2006). Hipoaktif Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisinin Tanısal Değeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
46. Güney E. (2008). *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları*. İyışler Matbaacılık.

47. Fon LJ, Deans GT, Lioe TF, Lawson JT, Briggs K, Spence RAJ. (1996). An audit of thyroid surgery in a general surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl*, 3(1):19-196.
48. Hor T, Lahiri SW. (2008). Bilateral thyroid hematomas after fine-needle aspiration causing acute airway obstruction. *Thyroid*, 18(5):491-492.
49. Hanks JB. (2001). Thyroid. In: Sabiston DC. (eds). *Textbook of Surgery*, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 603-628.
50. O'Donnell AL. (1997). Hyperthyroidism: Systemic effects and differential diagnosis. In: Falk SE. (eds). *Thyroid Disease*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Raven, 241-252.
51. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. (2016). American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10):1343-1421.
52. Krohn K, Paschke R. (2002). Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab*, 75:202-208.
53. Brook I. (2003). Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 67:447-451.
54. Sheng Q, Lv Z, Xiao X, et al. (2014). Diagnosis and management of pyriform sinus fistula: Experience in 48 cases. *J Ped Surg*, 49:455-459.
55. Moshynska O, Saxena A. (2008). Clonal relationship between Hashimoto's thyroiditis and thyroid lymphoma. *J Clin Pathol*, 61(4):438-444.
56. Pusztaszeri M, Triponez F, Pache JC, Bongiovanni M. (2012). Riedel's thyroiditis with increased IgG4 plasma cells: Evidence for an underlying IgG4-related sclerosing disease. *Thyroid*, 22:964-968.
57. Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, Cherk M, Topliss DJ. (2013). Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen. *J Clin Endocrinol Metab*, 98:3543-3549.
58. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T. (2002). Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*, 12:879-888.
59. Ron E. (2007). Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident. *Health Phys*, 93:502-511.
60. Cibas ES, Ali SZ. (2009). The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*, 132(5):658-665.
61. Nobrega LH, Paiva FJ, Nobrega ML, et al. (2007). Predicting malignant involvement in a thyroid nodule: Role of ultrasonography. *Endocr Pract*, 13:219-224.
62. Chen M, Zhang KQ, Xu YF, Zhang SM, Cao Y, Sun WQ. (2016). Shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of thyroid malignant nodules. *Mol Clin Oncol*, 5:724-730.

63. Altun H, Hamaloğlu E. (2013). Diferansiye tiroid kanserleri. İçinde: Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi*, 4. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1897-1909.
64. Ünal G. (2000). Papiller tiroid kanseri. İçinde: Ünal G. (Editör). *Tiroid Hastalıkları*. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 336-348.
65. Finkel M, Splith E. (2013). Thyroid Pathology. www.studyblue.com/notes/n/thyroid-pathology/deck/2896035.
66. Mc Cohaney WM, Hay ID, Woolner LB. (1986). Papillary thyroid carcinoma treated by the mayo clinic, 1946, through 1970: Initial manifestations, pathological findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc*, 61:976.
67. Thompson NW. (1994). Differentiated thyroid carcinoma. In: Wheeler MH, Lazarus JH. (eds). *Disease of the Thyroid*. London, Chapman and Hall, 365-377.
68. Başkan S, Koçak S. (2000). Papiller tiroid karsinomu. İçinde: İşgör A (Editör). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 383-389.
69. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. (2009). American thyroid association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167.
70. Doherty GM. (1997). Follicular neoplasms of the thyroid. Orlo H, Clark M, Quan Yang D. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, W.B Saunders Company, 95-96.
71. Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID, Grant CS. (1997). Follicular and hurthle cell thyroid neoplasms: Is frozen-section evaluation worthwhile? *Arch Surg*, 132:674.
72. Aydınтуğ S. (2000). Foliküler tiroid karsinomları. İçinde: İşgör A (Editör). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 391-396.
73. Watson RG, Brennan M, Goellner JR. (1984). Invasive hurthle cell carcinomas of the thyroid. Natural history and management. *Mayo Clin Proc*, 59:851.
74. Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, Sobrinho-Simoes M, Soares P. (2016). Molecular markers involved in tumorigenesis of thyroid carcinoma: Focus on aggressive histotypes. *Cytogenet Genome Res*, 150:194-207.
75. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. (2011). Role of BRAF in thyroid oncogenesis. *Clin Cancer Res*, 17:7511-7517.
76. Zane M, Scavo E, Catalano V, et al. (2016). Normal vs cancer thyroid stem cells: The road to transformation. *Oncogene*, 35:805-815.
77. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. (1987). Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*, 102:1088-1095.

78. Cady B, Rossi R. (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104:947-953.
79. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. (1990). Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 71:414-424.
80. AJCC (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York, Springer Verlag.
81. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. (2007). Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*, 246:375-381.
82. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 26(1):1-133.
83. Cady B. (1981). Surgery of thyroid cancer. *World J Surg*, 5:3-14.
84. Cady B, Rossi R. (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104:947-53.
85. Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. (1996). Thyroid cancers. I. Papillary, follicular, and Hürthle cell. *Otolaryngol Clin North Am*, 29:593-609.
86. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al. (1976). Changing clinical pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg*, 184:541-553.
87. Paterson IC, Greenlee R, Adams JD. (1999). Thyroid cancers in Wales 1985-1996: A cancer registry based study. *Clin Oncol*, 11:245-51.
88. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. (1987). Differentiated thyroid carcinoma in childhood: Long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 65:1088-1094.
89. Mazzaferri E, Jhiang S. (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 97:418-28.
90. Cusick EL, Machintosh CA, Krukowski ZH, et al. (1990). Comparison of flow cytometry with static densitometry in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 77:9136.
91. Grebe SK, Hay ID. (1995). Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 24:761-801.
92. Adams DD, Fastier FN, Howie JB, et al. (1974). Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS protector. *J Clin Endocrinol Metab*, 39:826-832.
93. Kriss JP, Pleshakov V, Chien JR. (1964). Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *J Clin Endocrinol Metab*, 24:1005-1028.

94. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, et al. (1998). The thyrotropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*, 19:673-716.
95. Michalek K, Morshed SA, Latif R, et al. (2009). TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev*, 9:113-116.
96. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, et al. (2010). A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 95:2123-2131.
97. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26:1343-1421.
98. Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. (2006). Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid*, 16:295-302.
99. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, et al. (2012). TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 12:107-113.
100. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. (2008). TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*, 158:69-75.
101. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27:315-389.
102. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. (2005). Management of Graves' disease during pregnancy: The key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:6093-6098.
103. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, et al. (2014). Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 171:451-460.
104. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, et al. (1998). Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: Potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:998-1002.
105. Iyer S, Bahn R. (2012). Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 26:281-289.
106. Kumar S, Iyer S, Bauer H, et al. (2012). A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in graves' orbital fibroblasts: Inhibition by an IGF-I receptor blocking antibody. *J Clin Endocrinol Metab*, 97:1681-1687.

107. Morshed SA, Ando T, Latif R, et al. (2010). Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. *Endocrinology*, 151:5537–5549.
108. Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, et al. (1993). Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *Thyroid*, 3:297–300.
109. Daumerie C, Ludgate M, Costagliola S, et al. (2002). Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermopathy. *Eur J Endocrinol*, 146:35–38.
110. Fatourech V. (2012). Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 26:553–565.
111. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. (2005). Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 55:10-30.
112. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, Celi M, Izzo L, De Toma G, Cavallaro A. (2003). Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res*, 60:79-83.
113. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. (2003). Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: A retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur. J. Intern Med*, 14:321-325.
114. Hancock BW, Bing RF, Dirmikis SM, Munro S, Neal FE. (1977). Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism. *Cancer*, 39:298-302.
115. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiovato L, Rocchi R, Pinchera A. (1996). Surgical treatment of Graves' disease: Subtotal or total thyroidectomy? *Surgery*, 120(6):1020-1024.
116. Mssrouri R, Benamr S, Essadel A, Mdaghri J, el Mohammadine H, Lahlou MK, Taghy A, Belmahi A, Chad B. (2008). Thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J. Chir. Paris*, 145(3):244-246.
117. Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A. (1988). Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J. Endocrinol. Invest*, 11:107-112.
118. Aydin F, Develi-Is S, Dogru-Abbasoglu S, et al. (2014). Polymorphisms of endothelin 1 (G5665T and T-1370G) and endothelin receptor type A (C+70G and G-231A) in Graves' disease. *Int Immunopharmacol*, 18:198-202.
119. Thakur S, Sharma AK, Agarwal A, Mishra SK, Bhatia E. (1995). Carcinoma in Graves' disease, *JAPI*, 43(9):600-601.
120. Wahl RA, Goretzki P, Meybier H, Nitschke J, Linder M, Röher HD. (1982). Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer, *World J. Surg*, 6(4):385-390.

- 121.Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. (2007). Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology*, 157:325-329. doi: 10.1530/EJE-07-0136.
- 122.Ahn D, Sohn JH, Jeon JH, Park J. (2014). Preoperative subclinical hyperthyroidism in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 7:312-318. doi: 10.3342/ceo.2014.7.4.312
- 123.Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Kawamoto H. (2006). Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *The British Journal of Surgery*, 92:434-439.
- 124.Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, et al. (1990). Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(4):830-835.
- 125.Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. (1998). Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(8):2805-2809.
- 126.Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, et al. (1988). The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*, 318(12):753-759.
- 127.Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. (2007). Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*, 157(3):325-329.
- 128.Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. (2006). Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *American Journal of Surgery*, 191:400-405. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.043>
- 129.Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, Ingbar SH. (1988). The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 318:753-759. <https://doi.org/10.1056/NEJM198803243181206>
- 130.Preece J, Grodski S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. (2014). Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery*, 156:1153–1156. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.025>
- 131.Malaguarnera R, Morcavallo A, Belfiore A. (2012). The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.1155/2012/635614>
- 132.Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. (2007). Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*, 204(5):764-775.
- 133.Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, et al. (2014). Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 21(6):845-852.

134. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. (2009). Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71(3):434-439.
135. Pascual Corrales E, Príncipe RM, Laguna Muro S, Martínez Regueira F, Alcalde Navarrete JM, Guillén Grima F, et al. (2012). Incidental differentiated thyroid carcinoma is less prevalent in Graves' disease than in multinodular goiter. *Endocrinol Nutr*, 59(3):169-73.
136. Ren M, Wu MC, Shang CZ, Wang XY, Zhang JL, Cheng H, et al. (2014). Predictive factors of thyroid cancer in Patients with Graves' disease. *World J Surg*, 38(1):80-87.
137. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis CM, et al. (2010). Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens)*, 9(4):312-317.
138. Megan Rist Haymart DJR, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. (2008). Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(3):2809-2814.
139. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. (2009). Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: Thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine Related Cancer*, 16(4):1251-1260.
140. Kamile Gul AD, Kiyak G, Ersoy PE, Ugras NS, Ersoy R, Cakir B. (2010). The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: The ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid*, 20(8):873-878.
141. Shuan L, An-Tsz H, Ting-Wei L, Ting-I L, Yu-Mei C. (2017). The Association of Thyrotropin and Autoimmune Thyroid Disease in Developing Papillary Thyroid Cancer. *International Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1155/2017/5940367>
142. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, et al. (2001). Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55:711-718.
143. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, et al. (2000). Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg*, 87:1111-1113.
144. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. (1990). Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:830-835.
145. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. (2016). 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 26:1-133.
146. Tan GH, Gharib H. (1997). Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*, 126:226-231.

147. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. (2009). Very high prevalence of Thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*, 39:699-706.
148. Sokal JE. (1954). Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. *JAMA*, 154:1321-1325.
149. Yeh NC, Chou CW, Weng SF, Yang CY, Yen FC, Lee SY, Wang JJ, Tien KJ. (2013). Hyperthyroidism and thyroid cancer risk: A population-based cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 121(7):402–406.
150. Kim WB, Han SM, Kim TY, et al. (2004). Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, 60(6):719-725.
151. Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, Tomiyama N, Kozuka T. (1992). Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: Assessment with US. *Radiology*, 185(1):125-130.
152. Solivetti FM, Bacaro D, Cecconi P, Baldelli R, F. Marandino F. (2004). Small hyperechogenic nodules in thyroiditis: Usefulness of cytological characterization. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 23(3):433-435.
153. Priscila CML, Arnaldo MN, Marcos AT, Denise EZW. (2013). Risk Factors Associated with Benign and Malignant Thyroid Nodules in Autoimmune Thyroid Diseases. *ISRN Endocrinology*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/673146>
154. Mehmet E, Sahin B, Murat O, Banu SY, Yesim E, Ozer M. (2019). Association of Autoimmune Thyroid Diseases and Thyroid Cancer. *Clinics in Surgery, Research Article Published*.

KİŞSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı :	FARIZ HÜSEYNOV
Doğum tarihi :	20.05.1986
Doğum yeri :	AZERBAYCAN
Medeni hali :	bekar
Uyruğu :	Azerbaycanlı
Adres :	Ankara Çankaya Emek mahallesi 4.sokak 8.apart
Tel :	0 542 692 34 55
Faks :	
E-mail :	fariz161@hotmail.com fariz161@gmail.com fariz161@mail.ru
EĞİTİM	
Lise :	 Lisesi / YILI
Lisans :	Azerbaycan Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi / 2004-2011 YILI
Yüksek lisans :	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı / 2014-2020 YILI
:	Üniversitesi Fakültesi, Doktora / YILI
İŞ TECRÜBESİ: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı /Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi	
YABANCI DİLLER: Azerbaycan dili Rusca İngilizce	
ÖDÜLLER:	
YAYINLAR:	
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR: TCD	