



T. C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD KARSİNOMA TANISI ALAN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nurettin Murat AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2020



T. C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD KARSİNOMA TANISI ALAN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nurettin Murat AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Dr. Öğretim Üyesi Gülhan DUMAN

SİVAS
2020



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye:** Dr. Öğretim Üyesi: Gülhan DUMAN**Üye:** Doç Dr. Şafak ŞAHİN**Üye :** Dr. Öğretim Üyesi: Barış SARIAKÇALI

Bu tez, tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...tarih**Prof. Dr. İlhan ÇETİN****Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan değerli annem Nurçin AKYILDIZ'a, değerli babam Zülküf AKYILDIZ'a , sevgili kardeşim Fatma Meltem AKYILDIZ'a asistanlık eğitimim boyunca sabırla beni hep destekleyen, motive eden, devamlı yanımda olan çok kıymetli sevgili nişanlım Esra ARI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olmanın yanı sıra asistan hayatım boyunca tüm zorluklarda desteğini yanında hissettiğim değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Gülhan DUMAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşıp eğitimimde büyük katkıları olan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Nurettin Murat AKYILDIZ

Sivas, 2020

ÖZET

TIROİD KARSİNOMA TANISI ALAN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Nurettin Murat Akyıldız

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Sivas, 2020, xvi+73 Sayfa

Amaç: Tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen kanserleri olup tüm kanserler içerisinde ise, %1.7 lik görülme insidansına sahiptirler. Bununla birlikte tiroid kanserlerinin görülme insidansı her geçen gün artmakta olup, 2030 yılında Bileşik Devletler’ de tüm maligniteler içerisinde görülme sıklığının 4. sıraya çıkması beklenmektedir. Tiroid kanserlerinin görülme sıklığının artmasındaki en önemli faktörlerden biri, başta ultrasonografi olmak üzere tanı ve takipte kullanılan yöntemlerin gelişmesinin ve bunlara ulaşımın kolaylaşmasının olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada, tiroid kanseri tanısı almış hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, tiroid bezi hastalıkları gibi klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemeyi amaçlamaktayız. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla, tiroid kanser riskinin artmış olduğu durumlar için literatür kaynaklarına katkı sağlamayı umuyoruz.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 01.01.2009-31.12.2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi’nde eksizyonel biopsi sonucuyla tiroid kanseri tanısı alan ve bilgilerinin incelenip araştırması için onam veren hastalar dahil edilmiştir. Onam vermeyi reddeden ve kendisine ulaşamadığı için onam alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, tiroid oto antikorları, açlık kan şekeri ve varsa HgbA1C değeri, tümör tipi, tümör odak sayısı, tümör lokalizasyonu, eşlik eden tiroid bezi hastalığı bilgileri çalışmamızda kullanılmıştır. Aynı zamanda hastaların epikriz bilgileri medulla sistemi kullanılarak başta eşlik eden tiroid bezi patolojileri ve diyabet hastalığı açısından olmak üzere, eldeki verilere katkı sağlayacak bilgilere ulaşmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza kaynaklık eden verilerin tanımlayıcı istatistikleri incelenmiştir ve normallik varsayımı sağlanmayan veriler için tanımlayıcı istatistik olarak medyan,

IQR (Interquartile range), %25 ve %75 ölçümleri kullanılmıştır. Fark analizlerinde uygun testin seçilebilmesi amacıyla önce Shapiro-Wilks testi ile normallik sınaması yapılmış ve normal dağılıma sahip olanlardan iki değişkenliler için Bağımsız Örneklem T testi, ikiden fazla değişkene sahip olanlar için ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki değişkenli verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla değişkenler içinse, Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman testleri ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler için ise, Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Testlerde anlamlılık seviyesi %95 olarak belirlenmiştir ve testlerin uygulanmasında SPSS v22.0 yazılımı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 422 vakanın 412 (%97.6)'sı differansiye tiroid kanseri ve geri kalan 10 (%2.4)'ü ise differansiye olmayan tiroid kanseri tanısı almıştı. Hastaların 345 (%81.8)'i kadın cinsiyete ve geri kalan 77 (%18.2) hastamız ise erkek cinsiyete sahiptiler. Hastalarımızın yaş ortalaması 48.71 olarak bulunmuştur. Hastaların 129 (%30.6)'sı Hashimoto tiroiditi tanısına mevcut olup, 9(%2.1)'i Graves tanısına ve 284 (%68.4)'ü ise nodüler guatr tanısına sahipti.

Vakaların ortalama tümör sayısı 1.53 adet ve tümör çapı ise 13.48 mm olarak bulunmuştur. Hastaların TSH değerleri 0-100 U/L arasında ortalama olarak 4.19U/L olarak bulunmuştur. FT3 ve FT4 değerleri ise sırasıyla 2.88 ng/dl ve 1.16 ng/dl olarak bulundu. Çalışmamızda differansiye tiroid kanseri tanılı hastalarda TSH değeri (1.24 ± 1.83 U/L) undifferansiye hastalarda görülen TSH'dan (1.88 ± 3.66 U/L) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda TSH, T4, T3, anti-Tg ve anti-TPO değerleri için eşlik eden malignite tiplerinin varlığına yorumlanacak herhangi bir kesme değeri mevcut değildi.

Çalışmamızda genel hasta popülasyonunda TSH ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki mevcut değilken, diabetik hastalarda TSH seviyesi arttıkça tümör boyutunun arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda tümör boyutu, lokalizasyonu ile tiroid atotantikörleri arasında anlamlı bir ilişki mevcut değil iken, tümör odak sayısı arttıkça tiroid otoantikörlerinin de anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Diabet tanısı olan hastaların yaş ortalaması (53.8 ± 11.6), nondiabetik hastaların yaş ortalamasından (48.1 ± 13.4) anlamlı olarak daha büyüktü($p=0.007$). Benzer şekilde

diyabetik hastaların ortalama TSH değeri (4.1 ± 13.13 U/L), non-diyabetik hastaların ortalama TSH değerinden (1.17 ± 1.57 U/L) anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Diyabetik hastalarda görülen tümör sayısı nondiyabetik hastalardan anlamlı olarak daha az iken ($p = 0,01$), iki hasta grubu arasında tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p = 0,959$).

Sonuç: Çalışmamızda tiroid malignitelerinin kadın cinsiyette erkek cinsiyette daha sık görüldüğü, en sık görülme yaşının 4.-5. dekat arasında olduğu ve en sık görülen malignite tipinin differansiye tiroid kanserler ve bunların arasında da papiller tiroid kanseri olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler literatür ile uyumludur. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunun literatür verileriyle de uyumlu olarak sağ lobta yerleşik olduğunu bulduk. İsthmusta izlenen tümör odaklarının çoğuna loblarda ikinci bir odağın eşlik ettiğini ve bu sebeple, isthmusta tiroid tümörü tespit edilmesi durumunda tiroid bezinin geri kalan kısmının olası bir tümör odağı açısından daha dikkatli incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Erkek cinsiyette görülen tümör boyutlarının kadınlarda görülenden tümörlerden daha büyük olduğu saptandı. Erkeklerde fizyolojik olarak daha yüksek olan yüksek testosteron hormonunu, sahip olduğu büyüme hormonu etkisi ile bu sonuca neden olmuş olabilir. Genel popülasyondan farklı olarak diyabetik hastalarda TSH ile tümör boyutları arasında bulunan anlamlı ilişki bulunmuştur. Tiroid otoantikorlarından anti-Tg'nin tümör yükü ile ilişkili iken, anti-TPO'nun tümör yükünden ziyade tümör zemini ile ilişkiyi yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, Hashimoto, Graves, anti-Tg, anti-TPO, TSH, T3, T4, diyabet, isthmus, testosteron, insülin

ABSTRACT**RETROSPECTIVE EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL FEATURES
OF PATIENTS DIAGNOSED WITH THYROID CARCINOMA****Dr. Nurettin Murat Akyıldız****Department Of Internal Medicine****Sivas,2020, xvi+73 Pasage**

Aim: Thyroid cancers are the most common cancers of the endocrine system and among all cancers, they have a 1.7% incidence. However, the incidence of thyroid cancers is increasing day by day, and the incidence among all malignancies in the United States is expected to rise to the 4th in 2030. It is accepted that one of the most important factors in increasing the incidence of thyroid cancers is the development and access to methods used in diagnosis and follow-up, especially ultrasonography. In this study, we aim to determine the clinical and laboratory features of patients diagnosed with thyroid cancer, such as age, gender, concomitant thyroid function tests, thyroid autoantibodies and thyroid gland diseases. With the results we obtained in our study, we aim to contribute to the literature sources in cases where thyroid cancer risk is increased.

Material and Method: Patients who were diagnosed with thyroid cancer by excisional biopsy at Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital between 01.01.2009 and 31.12.2019 were included in our study. Patients who refused to give consent and whose consent could not be obtained because they could not be reached were not included in the study. Data such as age, gender, thyroid function tests, thyroid auto antibodies, fasting blood glucose and HbA1C value, tumor type, size, localization, and accompanying thyroid gland disease were noted. We used the medical epicrisis of the patient obtained from Medulla to get available data, especially for the accompanying thyroid gland disorders and diabetes disease.

Descriptive statistics of the data originating from our study were examined and median, IQR (Interquartile range), 25% and 75% measurements were used as descriptive statistics for the data that did not assume normality. In order to select the appropriate test in the difference analysis, first the Shapiro-Wilks test was performed

with the normality test and Independent Sample T test was used for bivariate and the ANOVA test for those with more than two variables. Mann-Whitney U test was used to compare bivariate data that did not have normal distribution, and Kruskal-Wallis H test was used for more than two variables. The relationship between the variables was examined by Pearson and Spearman tests. For categorical variables, Chi-Square Test was used. The level of significance was determined as 95% in the tests and SPSS v22.0 software was used in the application of the tests.

Results: Of the 422 cases included in the study, 412 (97.6%) were diagnosed with differentiated thyroid cancer and the remaining 10 (2.4%) were diagnosed with undifferentiated thyroid cancer.

345 (81.8%) of the patients had female gender and the remaining 77 (18.2%) patients had male gender. The average age of our patients was 48.71 years. 129 (30.6%) of the patients were diagnosed as Hashimoto thyroiditis, 9 (2.1%) were diagnosed with Graves and 284 (68.4%) were diagnosed as nodular goiter.

The average number of tumors of the cases was 1.53 and the diameter of the tumor was 13.48 mm. The TSH values of the patients were found to be 4.19U/L on average between 0-100 U/L.

FT3 and FT4 values were found as 2.88 ng/dl and 1.16 ng/dl, respectively. In our study, the TSH value (1.24 ± 1.83 U/L) in patients diagnosed with differentiated thyroid cancer was significantly lower than the TSH (1.88 ± 3.66 /L) seen in undifferentiated patients. In our study, there was no cut-off value to be interpreted for the presence of concomitant malignancy types for TSH, T4, T3, anti-Tg and anti-TPO values.

In our study, while there was no significant relationship between TSH and tumor size in the general patient population, it was found that tumor size increased with increasing TSH level in diabetic patients. In our study, there was no significant correlation between tumor size and location, thyroidal autoantibodies, while thyroid autoantibodies increased significantly as the number of tumor focuses increased.

The mean age of patients diagnosed with diabetes (53.8 ± 11.6) was significantly higher than the average age of nondiabetic patients (48.1 ± 13.4) ($p: 0.007$). Similarly, the average TSH value of the diabetic patients (4.1 ± 13.13 U / L) was significantly

higher than the average TSH value of the nondiabetic patients (1.17 ± 1.57 U / L) ($p < 0.001$). While the number of tumors seen in diabetic patients was significantly lower than that of nondiabetic patients ($p: 0.01$), there was no significant relationship between tumor size between the two patient groups ($p: 0.995$).

Conclusion: In our study, thyroid malignancies were more common in female gender than in male gender, and the 4th-5th age most common, also the most common type of malignancy is differentiated thyroid cancers and among them is papillary thyroid cancer. These data are compatible with the literature. We found that the vast majority of thyroid cancers are located in the right lobe in accordance with the literature data. We think that most of the tumor foci observed in the isthmus are accompanied by a second focus in the lobes, and therefore, if the thyroid tumor is detected in the isthmus, the rest of the thyroid gland should be examined more carefully for a possible tumor focus. We find that tumor sizes in male sex are larger than tumors in women and we think this may be the result of the growth hormone effect of testosterone. Unlike the general population, the significant relationship between TSH and tumor sizes in diabetic patients is also the result of the growth hormone-like effect of insulin, and in vitro studies in this regard support this inference. While anti-Thyroglobulin, which is one of the thyroid autoantibodies, reflects the tumor load significantly, we think that the anti-Thyroidperoxidase represents the tumor floor in the laboratory rather than the tumor load.

Keywords: Thyroid cancer, Hashimotos, Graves, anti-Tg, anti-TPO, TSH, T3, T4, diabetes, isthmus, testosterone, insulin

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi.....	2
2.1.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi	2
2.1.2.Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	3
2.1.3.Tiroid Bezinin Histolojisi	4
2.1.4.Tiroid Bezinin Anatomisi	5
2.1.5.Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	6
2.2.Tiroid Bezi Kanseri.....	8
2.2.1.Tiroid Kanseri'nin Epidemiyolojisi	8
2.2.2.Tiroid Kanseri'nin Etiyolojik Özellikleri.....	10
2.3. Tiroid Kanseri'nin Sınıflaması	22
2.3.1.Papiller Tiroid Kanseri	22
2.3.2.Foliküler Tiroid Kanseri.....	25
2.3.3.Medüller Tiroid Kanseri.....	26
2.3.4.Anaplastik Tiroid Kanseri.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Seçimi.....	29
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri	29
3.3.Çalışmanın Yöntemi.....	29

3.4. İstatiksel Yöntem.....	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇLAR	57
KAYNAKÇA	59
ÖZGEÇMİŞ.....	73



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: DTK’ da ATA’nın RAI Tedavisi Önerdiği Durumlar	25
Tablo 2: DTC’ de Hedef TSH aralığı.....	25
Tablo 3: Hastaların Demografik Verileri	33
Tablo 4: Hastaların Demografik Verileri	34
Tablo 5: Hastalara ait Sayısal Verilerin Tanımlayıcı İstatistik Tablosu	35
Tablo 6: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Kanserlerinin TSH, T4, T3 Düzeyleri	36
Tablo 7: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Kanserlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	38
Tablo 8: Papillar Tiroid Kanser Hastalarında Tanımlayıcı İstatistikler	40
Tablo 9: Hashimoto. Hastalarında Tanımlayıcı İstatistikler	40
Tablo 10: Diabet Hastalarında Tanımlayıcı İstatistikler	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı	4
Şekil 2: Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı	6
Şekil 3: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Knaserlerinde TSH, T4 , T3 İlişkisi	37
Şekil 4: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Kanserlerinin Anti.TG, A.TPO İlişkisi	39
Şekil 5: Tiroid Fonksiyon Testleri ile Tümör Sayısı İlişkisi	42



KISALTMALAR

- AMP:** Adenozin Mono Fosfat
APC: Adenomatous Polyposis Coli
ATA: Amerikan Tiroid Derneği
ATK: Anaplastik Tiroid Kanser
CS: Cowden Sendromu
cGy: Centigrey
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
DTK: Differansiye Tiroid Kanser
EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü
ETA: Avrupa Tiroid Derneği
FNMTTC: Ailesel Non-medüller Tiroid Kanser
FP/GS: Ailesel Adenamatöz Polipozis Koli/Gardner Sendromu
Fptc: Ailesel Papiller Tiroid Kanser
FSH: Folikül Stimulan Hormon
FTK: Folliküler Tiroid Kanser
FVPTK: Papiller Tiroid Kanserin Folliküler Varyantı
GY: Grey
HbA1C: Hemoglobin A1C
Hcg: Human Koryonik Gonadotropin
I: İyot
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
kDa: Kilodalton
Lt4: Levotiroksin sodyum
LH: Lüteinizan Hormon
MAP-K: Mitojen Aktivite Protein Kinaz
MEN: Multiple Endokrin Neoplazi
Ug: Mikrogram
MNG: Multi Nodüler Guatr

MTC: Medüller Tiroid Kanser
NCI: National Cancer Institute
NIS: Na/İyot Transporter
PAX8: Paired Box Gene 8
PDFE: Plibromlu Difenil Eter
PPAR γ : Peroxisome Proliferator Aktivite Reseptör γ
PPFP: Peroxisome Proliferator Füzyon Protein
PTK: Papiller Tiroid Kanser
RAI: Radyoaktif İyot
RET: Rearranged During Transfection
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results
T3: Tiriodotironin
T4: Tiroksin
Tg: Tioglobulin
TGFB-B: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TMNG: Toksik Multi Nodüler Guatr
TPO: Tiroid Peroksidaz
TRH: Tirotropin Releasing Hormon
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
TSH-R: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör
UNDTK: Un-Differansiye Tiroid Kanser:
USG: Ultrasonografi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Tiroid kanserleri endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'lık kısmını oluşturmaktadır. Böylece tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen malignitesi olarak kabul edilmektedir. Yıllık yeni tanı alan kanser vakalarının ise, %1.7'si tiroid kanserlerinden oluşmaktadır(1).

Tiroid kanserleri köken aldıkları tiroid dokusunda göre differansiye tiroid kanserleri ve diğerleri olarak 2 ana başlıkta değerlendirilebilirler. Differansiye tiroid kanserleri papiller ve folliküler tiroid kanserleri olarak 2 alt başlıkta değerlendirilirken, diğer tiroid kanserleriyse medullar kanser, anaplastik kanser ve tiroid lenfoması olarak değerlendirilmektedir(2).

Tiroid kanserlerinin gelişiminde birçok etyolojik ajan ve durum predispozan faktör olarak kabul edilmektedir. Bunlardan başlıcaları; radyasyon maruziyeti, genetik predispozan faktörler, genetik geçişe sahip olan ailevi hastalıklar, hipotiroidi, iyot eksikliği, tiroidit vb. eşlik eden tiroid bezini hastalıkları sayılabilir(3).

Başta multinodüler guatr (MNG) ve Graves hastalığı olmak üzere daha önce artmış tiroid kanseri riskinin olmadığı düşünülen bazı hastalıklarda da artmış tiroid kanseri riskinden bahsedilmeye başlanmıştır. Tam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Graves hastalığına eşlik eden tiroid nodüllerinde, tiroid malignitesi gelişme riskinin arttığını göstermiştir(4).

Tiroid otoantikörleri da son zamanlarda tiroid kanseri ile ilişkisi yakından incelenen parametrelerden biri olarak literatürde yerini almıştır. Xiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anti Tiroglobulin (Tg) antikorun tiroid karsinoma için bağımsız bir risk olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir(5).

Yapacağımız retrosepektif çalışmada tiroid malignitelerine eşlik eden tiroid fonksiyonlarını, tirod otoantikörlerini, tiroid bezi zemin patolojilerini, hastaların yaşını, cinsiyetini vb. parametreleri sınıflayarak, hangi durumlarda anlamlı risk artışı olduğunu tanımlamayı planlamaktayız. Bu sayede ciddi bir sağlık problemi olarak yer alan tiroid kanserlerinin olası yeni predispozan faktörlerinin tanımlanmasına katkı sağlayabilecek bir kaynak oluşturmayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi

Tiroid bezi en önemli endokrin organlarımızdan biri olup, ilk olarak antik Yunan medeniyetlerinde patolojik bir oluşum olarak tarif edilmiştir (6).

Tiroid bezinin anatomik bir oluşum olarak ilk tasviri ise 1500'lü yılların başında; ünlü ressam Leonardo Da Vinci tarafından The Madonna of the Carnation adlı eserinde resmedilerek yapılmıştır (7).

Tiroid bezinin detaylı ilk anatomik tasviri, modern insan anatomisinin kurucusu olarak kabul edilen Andreas Vesalius tarafından 16.yüzyılda yapılmıştır (8). Andreas Vesalius tarafından detaylı olarak tarif edilen tiroid bezinin, lobları arasında anatomik bağlantıyı sağlayan isthmus terimi ise; ilk olarak Bartolomeo Eustachius tarafından 1563 yılında kullanılmıştır (7).

Ünlü anatomist Thomas Warton 1656 yılında, eski Yunan kalkanlarından esinlenerek, kalkana benzeyen anlamına gelen tiroidea ve bez anlamına gelen gland kelimeleri ile tiroid bezini isimlendirmiştir (9). Thomas Warton tiroid bezinin primer görevinin salgı olduğunu da belirtmiştir (10).

Alman anatomist ve cerrah Lorenz Heister; tiroid bezinin büyümesi halinde hemoraji olasılığının oluşacağını ve bu sebeple tiroid bezinin çıkarılması gerektiğini savunmuş olup, 1742 yılında ilk defa tiroidektomi operasyonunu tarif etmiştir (11).

Tiroid beziyle ilgili olarak kapsamlı ilk makale Thomas Wilson King tarafından yazılmış olup, bu makalede kolloidin tiroid bezi içi önemi detaylı olarak anlatılmıştır (12).

Ünlü Fransız kimyager Bernard Courtois tarafından 1811 yılında iyot elementi izole edilmiş olup; 1896 yılında Alman kimyager Eugen Bauman tarafından iyodun tiroid bezinin yapısında yer aldığı gösterilmiştir (9).

Ünlü İrlandalı cerrah Rober James Graves, 1836 yılında incelediği üç kadında guatr, çarpıntı ve egzoftalmus bileşenlerinden oluşan ve daha sonra kendi adıyla anılacak olan bir sendrom belirtmiştir (13).

1911 yılına girildiğinde ise Henry Stanley Plummer tarafından toksik adenom ile Graves Hastalığı arasındaki farklar detaylı olarak tarif edilmiştir (14).

Hirofumi Hashimoto; 1914 yılında tiroid bezinin diffüz lenfosit infiltrasyonu ve fibrozisi ile seyreden 4 vaka belirterek, daha sonra kendi adıyla anılacak olan Hashimoto tiroiditini tariflemiştir (7).

Edward Kendall 1914 yılında tiroksini izole etmeyi başarmıştır (15). 1927 yılına gelindiğinde Charles Harrington tarafından ilk sentetik bileşik hazırlanmıştır (9).

2.1.2.Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi, fetal hayatta ilk gelişen endokrin organ olup, yaklaşık olarak gestasyonun 24. gününde gözlenmeye başlar. Tiroid bezi esas olarak tuberculum impar ve copular arasında yer alan foremen çekumda, primidal faringial arkus ve nöral crestten köken alarak gelişmektedir. 1. ve 2. brakial ark arasında bulunan primidal farenks tabanında yerleşen endodermal epitel hücrelerinin, Fibroblast Büyüme Faktör (FGF) kontrolünde çoğalması esas sorumlu mekanizmadır (16).

Fibroblast Büyüme Faktör kontrolünde çoğalmaya başlayan bu endoderm hücreleri foremen çekumda tiroid divertikülünü oluştururlar. Foramen çekumda yer alan bu tiroid divertikülü proksimalde çoğalarak iki loblu tiroid dokusu halini alırken, distalde çoğalarak divertikül kapanır. Tiroid divertikülünde bilobüler oluşum o kadar erken başlar ki; tiroid bezinin tek bir parça olarak oluşup oluşmadığını tespit edebilmek neredeyse imkansız olmaktadır (17).

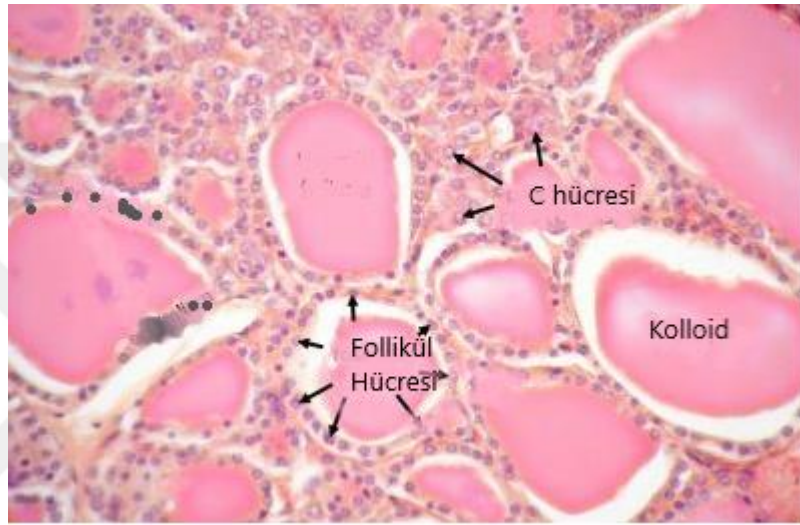
Tiroid düvertikülünün distal kısmı kapanırken, proksimal kısım bölünmeye devam eder ve ilkel kalbi takip ederek, larinks ve hyoid kemiğe dönüşecek faringeal arkların önünden aşağıya doğru ilerler. Tiroid bezi erişkindeki yerine doğru hareket ederken, 3. ve 4. faringeal arkların ultimobrankiyal cisim olarak adlandırılan ve daha sonra parafoliküler C hücrelere dönüşecek olan öncüller de tiroid bezinin yapısına katılmaktadır (18).

Tiroid bezinin foliküler hücreleri ise 8.gestasyon haftasında oluşurken, 11.gestasyon haftasında ise kolloid üretimine başlamaktadırlar. Böylece embriyolojik

hayatta tiroid bezinin histolojik gelişimi de; pre-kolloid (7-13.haftalar), kolloid (13-14.haftalar) ve folliküler(14.haftadan sonra) olarak 3'e ayrılmaktadır (16).

2.1.3.Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezi histolojik olarak, tiroglobulin sentezleyen ve bezin esas yapısını oluşturan follikül hücreleri, kalsitonin salgılayan parafolliküler C hücreleri, ara madde olarak da adlandırılan stroma ve bezin etrafına sarıp içeriye doğru gönderdiği uzantılarla bezi lobüllere ayıran fibröz bir kapsülden meydana gelmiştir (19).



Şekil 1: Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı

Tiroid bezinin esas hücreleri olarak da adlandırılan follikül hücreleri (tirositler) yukarıda da bahsedildiği gibi embriyolojik gelişimin 3. haftasında primodiyal farinksin tabanını oluşturan endodermal hücrelerden köken almaktadırlar (16). Tirositler, ince bir bazal membran üzerinde yerleşmiş, tabanı esas olarak hormonal aktivitenin uyarımına göre yassı ya da prizmatik epitelle kaplı olan ve içini kolloidin doldurduğu, düzensiz sınırlara sahip olan hücrelerdir. Başta da belirtilen tiroid bezinin etrafını saran fibröz bağ tiroid lümenine doğru uzantılar göndererek tiroid bezini düzensiz septalara ayırmaktadır. Follikül hücrelerinin zeminini oluşturan epitel hücreleri Tiroid Stimulan Hormon (TSH) uyarısı olmadığı sürece, geniş sitoplazmalı yassı epitel hücrelerinden meydana gelmektedir. TSH uyarısıyla beraber bu epitel hücreleri sitoplazmaları daralıp çapları küçülerek prizmatik epitel şekline geçmektedirler. Tirositlerin esas görevi hormonal aktivitenin kontrolünde tiroglobulin salgılamaktır (20).

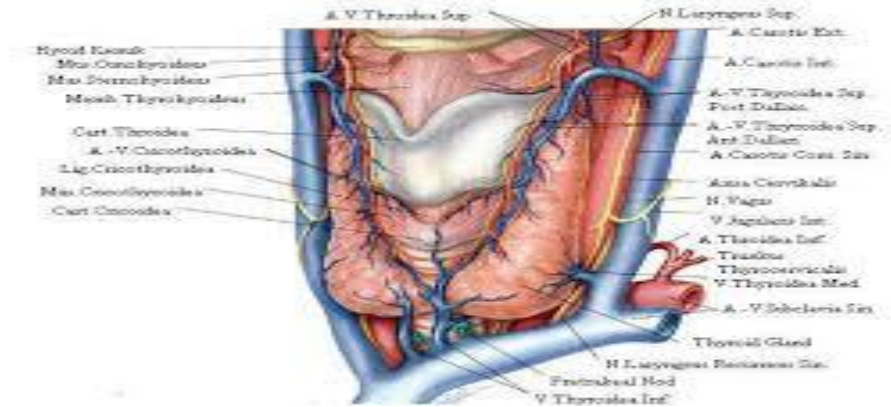
Tiroid bezinin ikinci öneme sahip hücreleri olan parafoliküler C hücreleri olarak adlandırılan ve 4.-5. faringeal arkın zeminini oluşturan nöroektodermal hücrelerden köken alan hücrelerdir (16). Bu hücreler tiroositlerin etrafında ama tiroosit lümeniyle herhangi bir bağa sahip olmadan bulundukları için, parafoliküler hücreler olarak adlandırılmışlardır. Esas görevleri vücutta kalsiyum metabolizması için büyük öneme sahip olan kalsitonin hormonunun üretilmesidir (21).

Folikül hücrelerinin ara maddesi olarak da nitelendirebileceğimiz kolloid ise esas olarak, folliküler hücrelerden sentezlenen tiroglobulinin depo yeri olarak görev yapmaktadır. Tıpkı folliküler hücreler gibi kolloid de bezin aktivite durumuna göre histolojik değişiklikler göstermekte olup, bezin TSH kontrolünde aktive olduğu durumlarda mikroskop altında asidofilik izlenen kolloid, bezin inaktif olduğu durumlarda ise bazofilik olarak görülmektedir (20).

2.1.4.Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi esas olarak boynun ön kısmında servikal (C) 5 ve torakal (T) 1 omurları arasında yerleşmiş olarak bulunur. Anatomik olarak daha ayrıntılı tarif etmemiz gerekirse tiroid bezi pretrakeal fascia ile ayrılan boynun visseral kompartmanında farenks, trakea ve özefagus boyunca bulunmaktadır. Tiroid bezi, krikoid kıkırdak ve süperior trakeal halkalara sarılı olarak sternohyoid ve sternotiroid boyun kaslarının arasında seyretmektedir (22).

Tiroid bezi ortalama olarak 15-20 gram ağırlığı ile erişkinde en büyük endokrin organ olma özelliğine sahiptir. Tiroid bezinin ağırlığı ve büyüklüğü kişinin yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, tiroid bezinin hormonal aks çevresinde uyarımı ve beslenme alışkanlıklarından (iyot alımı) etkilenmektedir. Toplumun yaklaşık olarak %50'sinde, tiroid isthmusundan hyoid kemiğe kadar uzanan ve koni şeklinde lobus pyramadialis olarak adlandırılan üçüncü bir tiroid dokusu daha bulunmaktadır. Pyramadial lob tiroglossal duktusun embriyolojik kalıntısı olarak yer almaktadır (23).



Şekil 2: Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı(24)

Tiroid bezinin beslenmesi süperior ve inferior tiroid arterler aracılığıyla olmaktadır. Süperior tiroid arter arteria carotis eksterna'dan çıkarak tiroid üst yarısını beslemektedir. Tiroid bezinin alt kısmını besleyen internal carotis arter ise genel olarak truncus thyrocervicalis'ten çıkarak, juguler venin arkasında seyrederek prevertebral fasiayı geçerek tiroid bezinin alt kısmına ulaşarak iki dala ayrılır. Bazı insanlarda arteria thiroidea ima olarak adlandırılan ve arcus aortanın dalı olan arter de tiroid bezinin distal kısmını beslemektedir (25).

Tiroid bezinin üst kısmının venöz drenajı internal juguler vene, orta ve alt kısmı ise birleşip plexus oluşturarak brakiosefalik vene dökülmektedir (25).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı lateralde süperior tiroid arteri takip ederek alt derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadırlar. Tiroid bezinin geri kalan kısmının lenfatik drenajı ise tiroid kapsülünü delerek prelarengeal (Delphian), Paratrakeal ve pretrakeal lenf nodlarına drene olmaktadırlar (23).

Tiroid bezinin endokrin aktivitesini düzenleyen sinirsel aktivitesi otonom sinir sistemi tarafından, tiroid bezini besleyen arterler aracılığıyla yapılmaktadır. Süperior, median ve inferior servikal gangliyonlardan köken alan sempatik sinirler ise 10. kranial sinir çifti olan nervus vagusun laringeal ve kardiyak dalları aracılığıyla tiroid bezine ulaşmaktadırlar (22).

2.1.5.Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezinin esas görevi tiroid hormonları olarak adlandırılan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarının hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı kontrolünde

salgılanmasıdır. Tiroid bezinden salınan hormonların yaklaşık olarak %90'ı T4 ve geri kalan %10'u da T3 şeklinde gerçekleşmektedir (26).

Hipotalamik Tirotropin Releasing Hormon (TRH) salgılanması sonucuyla ön hipofiz tirotrop hücrelerinden TSH salgılanmaktadır. Salgılanan TSH, 31kDa ağırlığında olup, diğer bazı hormonlar (Human Koryonik Gonadotropin - Folikül Stimulan Hormon - Lüteinizan Hormon) ile ortak olan alfa subuniti ve TRH'a özgü olan beta subunitinden meydana gelmiştir. Oluşan tiroid hormonları bu aksı hipotalamus ve hipofiz seviyesinde negatif feedback ile regüle etmektedirler. Aksın esas kontrolü ise TSH tarafından yapılmaktadır. TSH diğer hipofiz hormonlarında olduğu gibi pulsatif olarak salınmaktadır ve pik noktasına gece saatlerinde ulaşmaktadır. TSH'ı diğer hipofiz hormonlarından ayıran temel özellik ise yarı ömrünün (yaklaşık 50 dakika) diğerlerinden daha uzun olmasıdır. TSH salgılanması ile tiroid follikül hücreleri olan tirositler şekil değiştirerek prizmatik epitele dönüşürler ve tiroglobulin salgılamaya başlarlar (27).

Tiroid Stimulan Hormon tiroid hormon sentezleme işlemini, Tiroid Stimulan Hormon Reseptör (TSH-R) ile etkileşerek, kontrol edebilmektedir. G proteini vasfına sahip olan ve 7 subunitten meydana gelen TSH-R, uyarılınca alfa subuniti üzerinden siklik AMP yapımını artırır ve böylece tiroid hormon sentezi için gerekli elektrokimyasal aktivite sağlanmış olur. TSH ayrıca fosfolipaz-C aracılığıyla fosfatidilinozitol dönüşümünü de aktive etmektedir. TSH haricinde diğer bazı hormon ve sitokinlerin (IGF-1, EGFR, TGF-B, endotelinler) de tiroid hormon sentezini kontrol ettiği düşünülmektedir (26).

Tiroid hormonlarının sentezinde en kritik aşama iyot tutulumudur. Tiroid bezinin fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için, vücuda alınması gereken ortalama iyot miktarı 1mg/hafta olduğu belirtilmiştir. Tiroid bezi Na/İyot Transporter (NIS) sayesinde yüksek düzeyde iyot tutabilme ve bunu düzenleyebilme kapasitesine sahiptir. İyot vücuda alındıktan sonra albümin başta olmak üzere serum proteinlerine bağlanmakta olup, bağlanamayan ihtiyaç fazlası serbest kısım ise; idrar ile atılmaktadır. Tiroid bezi NIS sayesinde dolaşımda bulunan iyotun hergün yaklaşık olarak % 10-20 kadarını reabsorbe edebilmekte olup, Graves hastalarında bu oranın % 80'lere kadar çıkabileceği bildirilmiştir (3). Na/İyot Transporter geninde oluşabilecek

herhangi bir mutasyon tiroid bezi fonksiyonları ve bazal metabolizmayı doğrudan etkileyebilmektedir.¹

Tiroid bezine alınan iyot atomları tiroisitlerin apikal membranından içeriye alınarak, öncelikle peroksidazlar ile okside olurlar, daha sonra önceden sentezlenmiş olan tiroglobulin içindeki tirozil rezidülerine eklenirler (organifikasyon). Oluşan iyodotirozinler eter bağlarıyla birbirleriyle bağlanarak (coupling), sahip oldukları iyot atom sayısına göre T4 ve T3 hormonlarını meydana getirirler. Bu işlemin katalizör görevi, tiroid peroksidaz tarafından gerçekleştirilir (3).

2.2.Tiroid Bezi Kanseri

Tiroid kanseri genel olarak köken aldıkları hücre tipine göre sınıflandırılmaktadırlar. Tiroid kanserlerine öncülük eden hücreler, tiroid follikül hücresi, parafolliküler C hücresi, tiroid bezi stroması, tiroid bezi vasküler ve lenfatik elementleri kaynaklı olabileceği gibi; tiroid bezinde bulunmayıp metastaz yoluyla tiroid bezine ulaşan dış kaynaklı hücrelerden de gelişebilir (3).

Primer tiroid bezi kaynaklı maligniteleri ise; Papiller Tiroid Kanseri (PTK), Folliküler Tiroid Kanseri (FTK), Anaplastik Tiroid Kanseri (ATK), Medüller Tiroid Kanseri (MTK) ve tiroid bezi lenfoması olarak sayılabilir. PTK ve FTK tiroid bezi follikül hücrelerinden köken almakta olup genelde differansiye tiroid kanseri olarak da adlandırılmaktadırlar(2). Tiroid follikül hücrelerinden köken alan ve daha az sıklıkta görülen ATK ise, non-differansiye tiroid kanseri olarak adlandırılmaktadır (28). Medüller Tiroid Kanseri ise parafolliküler C hücrelerinden meydana gelip, Multiple Endokrin Neoplazilere (MEN 2A ve 2B) eşlik etmektedir (29).

2.2.1.Tiroid Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Tiroid kanseri endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'lık kısmını oluşturmaktadır. Böylece tiroid kanseri, endokrin sistemin en sık görülen malignitesi olarak kabul edilmektedir. Yıllık yeni tanı alan kanser vakalarının %1.7'si tiroid kanserlerinden oluşmaktadır(1). Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) kaynaklı Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) istatistiklerine göre;

¹ PENDRIN genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan iyodun organizasyonunda defekt, guatr ve sensorinöral sağırılık ile karakterize olan Pendred sendromu.

Birleşik Devletler’de 2019 yılı içerisinde 52.070 yeni tiroid kanseri vakası görülmüştür. Bu sayı Birleşik Devletler’de 2019 yılı içerisinde görülen toplam kanser vakalarının %3’ünü oluşturmaktadır. Aynı verilerde 2019 yılında Birleşik Devletler’de tiroid kanseri kaynaklı ölümlerin sayısı ise; 2170 olarak belirtilmiş olup, bu sayı kanser kaynaklı aynı yıl içerisindeki ölümlerin %0.4’ünü oluşturmaktadır (30). Birleşik Devletler’de 2030 yılında tiroid kanserinin tüm toplumda görülen en sık 4. kanser olması beklenmektedir. Tiroid kanser insidansında bu artışın en önemli sebebi olarak, tanı koyma yöntemlerinin ulaşılabilirliğinin ve uygulanmasının artışı gösterilmiştir (31).

Fransa kaynaklı yapılan geniş çaplı bir çalışmada da toplumda tiroid kanseri görülme insidansının giderek arttığı ve bunun esas sebepleri olarak; tiroid kanserinin histolojik tanısındaki yeni gelişmeler, ultrasonografiye ulaşımın artması ve ultrasonografide görülen yeni gelişmelerle insidental kitlelere kolayca tanı konulabilmesinin olduğu vurgulanmıştır Tanı aşamasında ultrasonografi eşliğinde yapılan İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (İİAB) yaygın kullanımı ve kolay ulaşılabilirliğinin yanı sıra yüksek doğruluk oranına da sahiptir. İİAB’ nin değerlendirilmesinde Bethesda sitopatolojik tanı yöntemi kullanılmaktadır (32).

Postmortal serilerde yapılan bir çalışmada, her 3 erişkinden 1’inde papiller mikrokarsinoma (tümör çapı < 1cm) tespit edildiği bildirilmiştir (33).

Tiroid kanserlerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında ise; bu kanserlerin kadınlarda tüm yaş grubunda tanımlanan malignitelerin %21,3’ünü oluşturduğunu görülmektedir. Böylece tiroid kanserleri, meme kanserlerinden sonra kadınlarda en sık görülen 2. kanser türü olarak yerini almaktadır. Erkeklerde ise tüm yaş grubunda tanımlanan malignitelerin %2,4’ünü oluşturarak, en sık görülen 9. kanser tipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Verilerden de açıkça anlaşılabacağı gibi; tiroid kanserleri kadınlarda daha fazla olmak üzere, tüm bireyler için yaşamı tehdit eden en önemli kanser türlerinden biri olarak izlenmektedir (34).

Davies ve Welch’in, Birleşik Devletler’de 1973-2002 yılları arasındaki tiroid kanseri olgularının insidansı ile ilgili yaptıkları 2015 tarihli yayınları bu konudaki en geniş çaplı araştırmalardan biri olarak yer almaktadır. Yapılan çalışmada, 1995 yılında 45 olan tiroid kanseri tanısı alma median yaşının, 2002 yılında 46 olduğu ve görülen

vakalarda kadın erkek oranının 2,7'ye 1 olduğu belirtilmiştir. 2002 yılında Birleşik Devletler'de yeni tiroid kanseri tanısı alanların sayısı 24.000 olarak belirtilmiş olup, günümüzde bu sayının iki kattan daha fazla arttığı izlenmektedir. Yapılan çalışmada son çeyrekte tiroid kanseri tanılarının artan bir ivme ile devam ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada tiroid kanseri nedeniyle ölümlerin toplumda görülme sıklığının ise; anlamlı bir değişkenlik göstermediği belirtilmiştir (34).

Tiroid kanserlerinin yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise, bu tümörlerin görülme sıklığının, 50 yaşına kadar her yıl artıp, 50 yaşından sonra ise plato çizdiği görülmektedir. Tiroid kanserlerinde yaş aynı zamanda prognostik faktör olarak da değerlendirilmekte olup, <20 yaş ve >65 yaş genel olarak kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir(3).

Differansiye tiroid kanserlerinin, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2-3 kat daha fazla görüldüğü yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmış olan somut bir veri olarak literatürde yer almaktadır (3). Ayrıca tiroid kanseri görülme riskinin post-menopozal azaldığı da gösterilmiştir (35). Kadınlarda artmış olan tiroid kanseri insidansının belli coğrafi sınırlar ya da ırklara ait olmayıp, tüm bölgeler ve etnik gruplarda insidansın kadınlarda daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (36). Bu durumun sebebini araştırmak için yapılan çalışmalarda, differansiye tiroid kanser (DTK) ile östrojen reseptör alfa (ER- α) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken, progesteron reseptör (PR) ile ilgili daha fazla çalışma yapılması tavsiye edilmiştir (37).

Sturniolo ve arkadaşları 2016 yılında, yaptıkları çalışmada ER- α ile tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulduklarını, PR ile tiroid kanseri arasında ise anlamlı bir ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ER ile tiroid kanserinin remisyonu arasında da anlamlı bir ilişki olup, ER pozitif vakalarda remisyon oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (38).

2.2.2.Tiroid Kanserlerinin Etyolojik Özellikleri

Tiroid kanserlerinin gelişiminde ve yatkınlığın artmasına sebebiyet veren birçok faktör belirlenmiş olup bunları genel olarak çevresel ve genetik faktörler olarak ayırabilmemiz mümkündür(3).

I.Çevresel Faktörler

Tiroid kanserlerine yatkınlığa sebebiyet veren çevresel risk faktörlerinden en önemlilerinden biri olarak radyasyon öne çıkmaktadır (3).

Radyasyona maruziyet sonrası artan tiroid kanserleri vakaları 1950’li yıllardan itibaren gösterilmesine rağmen, bu konu ile ilgili sistemik epidemiyolojik çalışmalar ancak 1980’li yıllarda yapılabilmıştır (39). Tiroid kanseri ile tanısal amaçlı kullanılan iyot (I) 131 arasındaki ilişki ilk olarak Almanya, İsviçre ve Birleşik Devletler’de yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Alman ve İsviçre kaynaklı çalışmalarda, tiroid kanserinin yaş ile ilişkisi iyi bilindiğinden <18 yaş bireyler dahil edilmişti ve I131 dozu için üst sınır ise sırasıyla 1 grey (GY) ve 0.94 GY olarak belirlenmişti. Her iki çalışmada da bireylerde tiroid kanseri için anlamlı bir risk artışı tespit edilememiştir (40). Birleşik Devletler’de yapılan çalışmada ise; çalışmaya katılma median yaşı 11 olarak belirlenmişti ve ortalama I131 dozu ise 0,8-1 GY arasında olup, bu çalışmaya katılan bireylerde de tiroid kanseri gelişiminde anlamlı bir risk artışı tespit edilememiştir (41).

İyonize radyasyonun deoksiribo nükleik asit (DNA) üzerindeki etkileri çok iyi tanımlanmıştır. Radyasyon DNA’nın nükleotid birimlerinin yanı sıra, deoksiriboz şekerini, fosfat grubunu, azot içeren organik bazları ve bunları birbirlerine bağlayan bağları da doğrudan etkileyebilmektedir. Radyasyon DNA üzerindeki etkilerini dolaylı ve doğrudan yollar ile gerçekleştirmektedir. Doğrudan etki, radyasyona maruz kalan DNA bazlarında radikal katyon ve anyon gruplarının oluşmasıyla gerçekleşmektedir. Radyasyonun DNA üzerindeki dolaylı etkisi; DNA çevresinde radyasyon maruziyeti ile oluşan enerji birikimin sonucu olan radikallerin DNA’ya hasar vermesi olabileceği gibi, DNA sentezinde rol alan birtakım yapıların ve enzimlerin direk etkilenmesiyle de gerçekleşebilmektedir (42).

Tiroid kanseri üzerine yapılan çalışmalar göstermektedir ki; radyasyon oluşturduğu kromozal kırıklar ile tümör supressor genleri hasarlandırarak ve DNA hasarı-rearrangement mekanizmalarıyla tiroid kanserine yatkınlığa sebebiyet vermektedir (3).

Birçok çalışma göstermiştir ki; 10 cGy (centigrey) altındaki dozlara maruziyet bile tiroid kanser insidansında artışa sebep olabilmektedir. Bu çalışmalarda ayrıca

radasyona maruziyet kalma yaşı düştükçe tiroid kanseri gelişme riskinin de anlamlı olarak azaldığı belirtilmiş olup; bunun muhtemel nedeninin lineer radyasyon maruziyetinin fraksiyonel maruziyete göre daha az karsinojen etkisine sahip olmasıyla izah etmişlerdir (41).

Çernobil'deki nükleer kaza sonrası yapılan birçok çalışma sonrası elde edilen verilerde; beklenenin aksine faciaya maruz kalanlarda erken yaşta görülen tiroid kanser vakalarının gelişmiş diğer Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında daha az olduğu gözlemlenmiş olup, bunun genel olarak Sovyet coğrafyasındaki tanı ve tedavi yöntemlerinin eksikliğinden kaynaklanan bias olma ihtimali üzerinde durulmuştur (43). Kaza sonrası ilk dalga olarak adlandırabileceğimiz tiroid kanseri vakalarının ise; aynı coğrafyadaki diğer tiroid kanseri vakalarına göre tümör boyutu olarak daha büyük ve daha az differansiye olduğu bildirilmiştir (44). Genel olarak bu çalışmalara bakıldığı zaman; tiroid kanseri ile radyasyon arasındaki ilişkinin erken dönemde ortaya konulmasının tarama yöntemlerine erişimin coğrafyalar arasında farklı olmasından kaynaklanan bias nedeniyle ortaya konulamadığı, ama aynı coğrafya da izlenen tiroid kanserlerinin erken dönemde daha agresif olmasının bu ilişkinin dellillerinden biri olabileceği kabul edilmiştir. Ayrıca aynı coğrafyada yapılan uzun süreli çalışmalarda, guatr başta olmak üzere benign ve pre-malign tiroid bezi hastalıklarının daha çok görüldüğü belirtilmiştir(45).

II.Kimyasallar

Birleşik Devletler başta olmak üzere tüm dünyada 100.000' den fazla kimyasal ürün piyasada bulunmaktadır. Bunların birkaç yüz adeti sadece malignite riski açısından değerlendirilmiş olup, olası kombinasyonlar açısından anlamlı bir artış bulunamadığı bildirilmiştir(46).

Tiroid kanseri söz konusu olduğunda ise içlerinden Polibromlu Difenil Eter (PDPE) üzerinde ayrıca durmamız gerekmektedir. Polibromlu Difenil Eter'in tiroid follikül hücrelerini patolojik bir proliferasyona zorlayarak olası bir tiroisit kaynaklı tiroid malignitesine öncülük edebilme potansiyeli taşıdığı bildirilmiştir(47)

Ülkemiz için büyük bir problem oluşturmada da volkanik olaylar ile tiroid kanser insidansı arasındaki ilişki bilinmektedir. Buna gösterilebilecek en iyi örneklerden biri Etna volkanik bölgesinde, Sicilya' nın geri kalan kısmına göre PTK

görölme insidansının iki kattan daha fazla olmasıdır. Bu hastaların kullandığı içme sularında ve idrar örneklerinde volkanik kalıntıların yüksek oranda görölmesi bu ilişkiyi destekler nitelikte olarak karşımıza çıkmaktadır(48).

III.Genetik Faktörler

Tiroid kanserlerinin genetik paterni ile yapılan çalışmalar sonucunda; tiroid kanserlerinin gelişiminde tek bir hücrenin otonom ve kontrolsüz çoğalmasına sebebiyet veren mutasyonların bir sonucu olduğu bildirilmiştir. Tiroid kanserlerinin monoklonal kökenli olmaları bu görüşü sağlamlaştıran delillerden biri olarak yer almaktadır(49)

Tiroid karsinomlarının; başta BRAF,RAS (Retiküler Aktive Sistem) ve RET (Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenlenim) genleri olmak üzere sınırlı sayıda genin tekrarlayan mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir(50). Literatüre bakıldığı zaman, genetik molekül tanımlamalarının, en sık görülen tiroid malignite alt tipi olan PTK' ya yoğunlaştığı görölmektedir.

Karsinogenez mekanizmadan sorumlu olan genler farklı olsada, tetikledikleri mekanizma genelde ortak olup, etkilerini RAS/MAP-K (Mitogen Aktivite Protein Kinaz) sinyal yolağı üzerinden göstermektedirler. Aslında MAP-K yolağı birçok hücrede proliferasyon için bulunan RAF, MEK ve ERK proteinlerinden oluşmuşlardır. Normalde görevleri birçok hücrede reseptör tirozin kinazlar (RTK) tarafından oluşturulan uyarıları genoma aktarıp, proliferasyonu indüklemektir. Karsinogenez gerçekleşirken olan ise; onkogenler tarafından 6 adet MAP-K molekülünden birini içiren yolakların otonom uyarılmasıdır. MAP-K yolağı tek başına sadece iletim yapmayıp aynı zamanda, JUN ve P13K gibi diğer yolakları da paralel olarak etkileyebilmektedir. Aynı zamanda MAP-K yolağını oluşturan modüller de birbirlerini paralel olarak aktive edebilirler.

BRAF mutasyonu; özellikle PTK' da görülen mutasyonlar çerisinde, %35-65 oran ile en sık görülen mutasyon olma özelliğine sahiptir. Özellikle PTK' da görülen BRAF mutasyonları çok ayrıntılı bir şekilde çalışılmış ve birçok çalışmaya konu olmuştur. BRAF V600E olarak bilinen ve 1799.sıradaki timin adenin nükleotid değişikliğinin sonucuyla gerçekleşen 600.sıradaki valin-glutamat aminoasitlerinin exchange ile oluştuğı gösterilen mutasyon, %99 oran ile PTK'da en sık görülen

mutasyondur. Mutasyon BRAF-K enziminin sürekli stimülasyonu ile MAP-K yolağının otonomi kazanmasına sebebiyet vermektedir. V600E dışında nadir de olsa V600K, V600D, K601Eİ, V599E vb. çok sayıda BRAF mutasyonunun bu olaydan sorumlu olabileceği gösterilmiştir(50).

Carta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inceledikleri 43 PTK tanılı hastanın, 23' ünde BRAF mutasyonu saptamışlardır. Görülen bu BRAF mutasyonlarının 22' sinde V600E subtipi mevcut olup, sadece 1 kişide V599E subtipi saptanmıştır(51).

Pak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BRAF mutasyonuna sahip bireylerde PTK gelişim riskinin, BRAF mutasyon bulunmayan bireylere göre 1.59 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Gene aynı çalışmada BRAF mutasyonuna sahip PTK tanılı hastaların ölüm oranının, BRAF mutasyonu taşımayan PTK tanılı hastalara göre 2.66 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir(52).

RAS mutasyonunun yapılan invivo ve invitro birçok çalışma ile kanser patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu bilinmesine rağmen, tiroid kanseri patogenezindeki rolü son birkaç yıl içerisinde aydınlatılmıştır(53). PTK gelişiminde en yaygın mutojenik gen olarak BRAF, sonrasında da daha az sıklıkta sırasıyla RAS ve RET genleri gelmekte iken, FTK de ise; en sık görülen mutasyonel genler RAS ve PAX8/PPAR' dır(54). RAS gen ailesi başlıca NRAS, KRAS ve HRAS olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. RAS genlerinin temel görevi; hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında kritik bir öneme sahip olan sinyalin, G-proteini ve tirozin redüktaz bağlı reseptörlerden, MAP-K ve PI3K-AKT' ye ulaştırılmasını sağlamaktır(55). Tiroid kanserlerinde 3 RAS gen alt grubunda role sahip olduğu bilinmekle beraber, içlerinde N-RAS en sık görülen mutojen gen olarak belirlenmiştir(56).

Foliküler Tiroid Kanseri (FTK)'de baskın bir role sahip olan RAS mutasyonlarının, PTK'de ise; aslında folliküler patern taşıyan subtiplerde yaygın görüldüğü ve bunun aslında; iki tümör tipi arasında bir geçiş formu olarak değerlendirilebileceği de bildirilmiştir. Folliküler Varyant Papiller Kanseri (FVPTK)'nin gerek folliküler büyüme faktörü gerekse tümör histopatolojisi olarak FTK'ne benzemesi de bu durumun önemli destekleyicilerinden biri olarak kabul edilmiştir(57)

Tiroid kanserlerinin az differansiye tiplerinin FTK ve PTK' nin kademeli olarak farklılaşmasından gerçekleştiği öne sürülmüş olup, RAS onkogeninin burada

aktif rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur(58). RAS onkogeninin invitro olarak kromozomal instabiliteyi arttırmış olması bu teoriyi destekler nitelikteki önemli adımlardan biri olmuştur(59). Zhu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; fokal olarak undifferansiye alana sahip olan PTK tanılı tüm hastaların, folliküler varyant olarak presente olduklarını ve bunların % 67' sinde RAS mutasyonun pozitif olduğunu göstermiş olup, bu çalışmada yukarıdaki teoriyi destekler nitelikte olmuştur(60). RAS mutasyonunun tiroid kanserlerinde artmış metastaz, azalmış yaşam süresi ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir(53)

RAS mutasyonları, yukarıda da belirtildiği gibi; tiroid kanserlerinde ensik görülen 2. mutasyon olarak ortaya çıkmaktadır. RAS mutasyonları daha çok FTK ve FVPK' de görülmektedir. RAS mutasyonlarının yüksek mortalite oranı, artmış metastaz ile ilişkisi gösterilmiştir(53).

Paired Box Gene 8-Peroxisome Proliferator Aktivite Reseptör γ (PAX8-PPAR γ) füzyon geni FTK vakalarının yaklaşık %35' inde pozitif olarak saptanmıştır. Böylece PAX8-PPAR γ geni, RAS geninden sonra FTK' de en sık görülen ikinci gen olarak kabul edilmiştir. Folliküler adenomların ise, yaklaşık olarak %10' unda, PAX8-PPAR γ pozitif olarak saptanmaktadır(35)(61).

Peroxisome Proliferator Aktivite Reseptör γ , transkripsiyon faktörlerinin etki ettiği nükleus reseptörlerinden biridir. PPAR γ adipogenezin esas düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. PPAR γ aynı zamanda anti-inflamatuar ve tümör baskılayıcı özelliklere de sahiptir(55).

Paired Box Gene 8 ise transkripsiyon faktör ailesindendir. PAX8 geni normal tiroid dokusunun gelişmesi için gerekli olup, tiroglobulin, NIS ve tiroid peoksidaz gibi tiroid için önemli proteinlerin sentezinin kontrol eden genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır(62).

Paired Box Gene 8 - Peroxisome Proliferator Aktivite Reseptör γ füzyon geni, t(2;3)(q13;p25) translokasyonunun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu translokasyonun sayesinde 2q13 olarak bilinen PAX8' in kodlama dizisinin büyük kısmının, PPAR γ ' nın 3p25 olarak bilinen kodlama ekzonuna füzyonu sağlanmış olur. Tariflenen translokasyon sonucu oluşan PAX8-PPAR γ füzyon geni, Peroxisome Proliferator Fusion Protein (PPFP) olarak adlandırılan proteini sentezlemektedir.

PPFP, PPAR γ 'nın negatif inhibitörü ve PAX8-PPAR γ füzyon genine cevap veren gen subgruplarının transkripsiyon faktörü olarak çalışmaktadır. Dolayısıyla PPFP; bir onkoprotein olarak görev yapmaktadır(63).

Peroxisome Proliferator Fusion Protein' in özellikle FTK ve FVPTK' de onkoprotein olarak tanımlanmasının tanı, tedavi ve takipte doğurduğu sonuçlar vardır. Belirsiz sitolojiye sahip FTK ihtimali olan örneklerde PPFP' nin pozitif olması, malignite lehine artmış bir kanıttır. Bu hastalarda cerrahi, takip yerine seçilen bir yöntem olarak kabul edilmiştir(60).

Raman ve arkadaşları PPAR γ agonisti olan pioglitazonun, PPFP pozitif olan tiroid kanserlerinde terapötik etkisini görmek için yaptıkları çalışmada; pioglitazonun fareler üzerinde yukarıda belirtilen özelliklere sahip tümörlerde yüksek düzeyde terapötik olduğunu göstermişlerdir(64).

Rearranged During Transfection (RET) geni 10q11.2 kromozomu üzerinde lokalizedir. RET geni 55.000 baz çiftinden (bp) ve 21 eksondan meydana gelmektedir. RET onkogeninin esas görevi reseptör tirozin kinaz ailesine ait bir transmembran protein sentezlemektir. Rearranged During Transfection onkogeni esas olarak nöral krest hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve göç etmesinden sorumludur(65). RET proteini 3 farklı kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; 9 aminoasit (aa) uzunluğunda olan ekstraselüler kısım (RET9), 43 aa uzunluğunda olan transmembran kısım (RET43) ve 51 aa uzunluğunda olan intraselüler kısımdır (RET51). RET9 ve RET51 invivo çalışmalarda üzerlerinde en çok durulan proteinlerdir. RET onkogeni ve oluşturduğu proteinler başlıca 2 tiroid kanseri tipinde rol almaktadır. Bunlar MTK ve PTK' dir(66).

Medüller Tiroid Kanser kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden gelişmektedir ve tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %5-10' unu oluşturmaktadır. Medüller Tiroid Kanser olgularının çoğu sporadik olup, vakaların yaklaşık olarak %25' i familial geçişlidir(49).

Multiple Endokrin Neoplazi 2 sendromu; MEN2A, MEN2B ve Ailesel Multiple Endokrin Neoplazi (FMEN) olmak üzere 3 alt gruptan oluşur. Tüm bu gruplarda feokromasitoma² ve vakaların %50' sinde MTK görülmektedir. Bunlara ek

² Feokromasitoma: Adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden kaynaklanan ve nöral krest orijinli olan endokrin tümör.

olarak, MEN2A' da paratiroid bez hipertrofisi ve herediter lokalize pruritis görülmekte iken, MEN2B' de intestinal ganlionöromatozis, marfanoid görünüm ve korneada herediter kalınlaşma görülmektedir. FMTK ise, MEN2A' nın fenotipik bir varyantı olarak kabul edilmektedir(67).

Multiple Endokrin Neoplazi 2 sendromunda vakaların yaklaşık %90' nında RET geninde germline kayıplar sorumlu tutulmaktadır. MEN2A ve FMTK' de mutasyonun çoğunlukla, sisteinden zengin ekstraselüler RET alanlarına ait sisteinlerden birinde bulunmaktadır (sıklıkla 634. sisteinde). Bu ekstraselüler sistein grupları, disülfür bağı ilişkili homodimerizasyon sayesinde, kinaz aktivitesi kazanmaktadır. FMTK' de ayrıca, RET kinazın N-terminal ve C-terminal kısımlarında değişikliklerde gösterilmiştir(68).

2009 yılında Amerika Tiroid Derneği yayınladığı kılavuzda, RET onkogeni temelinde, sporadik vakaları familial vakalardan ayırmış ve en şiddetli olarak tarif edilen A'dan D' ye doğru bir risk sınıflaması yapmıştır. Yapılan bu risk sınıflaması özellikle profilaktik tiroidektomi ve intraoperatif paratiroid bezlerinin eksize edilmesi açısından yol gösterici olmuştur(69).

Rearranged During Transfection onkogeni aynı zamanda tedavide de büyük öneme sahip olmaktadır. Halihazırda imatinib³ ve gefitinib⁴ kanser tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerine örnektir(70).

Rearranged During Transfection /Papiller Tiroid Kanseri (RET/PTK) olarak bilinen, RET onkogeninin yeniden düzenlenmesine neden olan mutasyon ise, daha çok PTK' de görülmektedir. Birçok RET/PTK subtipi tanımlanmış olmasına rağmen en çok RET/PTK-1,2 ve 3 görülmektedir. Rearranged During Transfection /Papiller Tiroid Kanseri (RET/PTK) mutasyonu ile RET/PTK kimerik proteini oluşmaktadır. Bu mutasyonun onkoproteini olan RET/PTK kimerik proteini, reseptör ve ligand bağımsız bir kinaz aktivasyonuna sahiptir(71).

IV.Genetik Geçişe Sahip Olan Ailevi Hastalıklar

³ Kronik myeloid lösemide BCR-ABL, gastrointestinal stromal tümörde ise; PDGFR ve C-KIT hedef alınmaktadır.

⁴ Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde Epitelial Growth Factor Reseptör (EGFR) üzerinden etki yapmaktadır.

Tiroid kanserlerinin, solid tümörler içinde en çok familial geçiş özelliğine sahip olan tümör tipi olduğu bilinmektedir. Tiroid kanserlerinin çoğu sporadik vakalar olup, differansiye tiroid kanserlerinin ancak %5-10'u ailesel geçiş göstermektedir. Medüller tiroid kanserlerinde ise bu oran biraz daha sık olup, % 20-25' ler civarındadır(3).

Tiroid kanseri komponenti mevcut olan familyal hastalıklar başlıca; Cowden Sendromu(CS), Gardner Sendromu, Familyal Adenomatosis Poli Sendromu, Ailesel Papiller Tiroid Kanseri (fPTK), Ailesel Non-medullar Tiroid Kanseri (FNMTK) ve MEN 2a-b olarak sayılabilir(72)

Cowden Sendromu

Cowden sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromuyla beraber PTEN Hamartom Tümör Sendromları olarak adlandırılırlar. 10q23 PTEN gen allellerindeki mutasyon bu tabloda esas sorumludur. Cowden sendromu makrosefali, multiple hamartomlar ve başta meme, tiroid ve endometriyum kanserleri olmak üzere bir dizi solid organ tümörüne artmış yüksek risk ile tanımlanmıştır(73). PTEN gen mutasyonunu taşıyan hastalarda, folliküler tiroid kanserine artmış eğilim bulunurken, klasik tip papiller kanserde herhangi bir artmış risk izlenmemiştir(74)

Familyal Adenomatöz Polipozis/Gardner Sendromu

Familyal Adenomatöz Polipozis/Gardner Sendromu (FP/GS); 5q21 nolu kromozomda lokalize olan ve Adenomatöz Polipozis Koli (APK) olarak adlandırılan gendeki germline mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Adenomatöz Polipozis Koli APK gen mutasyonu otozomal dominant olarak aktarılmaktadır. Ailevi Adenomatöz Polipozis Koli klinikte, maligniteye dönüşümü açısından riskli kabul edilen yüzlerce kolorektal adenomatöz ve gastrik fundal polip, epidermoid kist, retina pigment anomalileri, osteomlar ve gastroduodenal adenomlar ile presente olmaktadır(75). Ailevi Adenomatöz Polipozis Koli aynı zamanda tiroid kanserlerine de artmış eğilim taşımaktadırlar. Bu sendromda görülen tiroid kanserleri genelde kadınlarda presente olurlar ve çoğunluğu papiller kanser tipinde ve multifokal özellik taşımaktadırlar(76).

Ailesel Non-Medüller Tiroid Kanseri

Ailesel Non-Medüller Tiroid Kanseri (FNMTK); birinci derece akrabalarda iki veya daha fazla aile üyesine non-medüller tiroid kanseri tanısı konulması ve diğer ailevi

hastalıkların dışlanmasıyla tanımlanan bir hastalıktır. Familial Non-Medüller Tiroid Kanseri' nin genetik paterni net olarak aydınlatılabilmiş olmayıp, tamamen genetik kalıtım ile mi yoksa hem çevresel hem genetik predispozan faktörlerin beraber mi etkili olduğu tartışmalıdır(77). Ailesel Non-Medüller Tiroid Kanseri' nin sporadik differansiye tiroid kanser türlerine göre, daha erken tanı yaşına, daha yüksek relaps ve mortalite oranına sahip olduğu tanımlanmıştır(46).

Ailesel Papiller Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinin çoğu sporadik vakalar olduğu ve differansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %5-10 civarında ailesel geçişe sahip olduğu yukarıda belirtilmişti. Yukarıda sayılan ailesel sendromlarda, tiroid dışı kanserler daha sık görülmekte olup, sendromların daha baskın bir varyantı olarak ortaya çıkmaktadırlar(78)

Ailesel Papiller Tiroid Kanseri, tiroid kanserinin ve/veya multinodüler guatr paterninin dominant olarak presente olduğu ailesel bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Kalıtsal predispozisyona sebep olacak durumdan bahsedebilmek için, birinci derece en az 2 veya daha fazla aile bireyinde PTK olması ve/veya birinci veya ikinci en az 3 aile bireyinde multi nodüler guatr olması gerekmektedir(79). Sporadik tiroid kanserleri ile karşılaştırıldığında, bu sendrom ile presente olan hastalarda yaşam süresi ve diğer prognostik faktörler açısından anlamlı bir durum tespit edilmeyip, sadece hastaların daha genç tanı yaşına sahip oldukları belirtilmiştir(78).

V. Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2A-B⁵

VI. İyot Alımı ve TSH Seviyesi

Yukarıda da anlatıldığı gibi; TSH tiroid follikül epitel hücreleri için büyüme hormon görevi üstlenmektedir. Günlük iyot alımı 100 mikrogram (ug)' ın altına indiğinde, TSH sekresyonu artarak NIS ekspresyonu ile tiroid bezinin iyot klirensi artırılmış olur. Bu sayede geçici olarak T3 sentezi artarak T3 ötiroidizmi denilen tablo oluşur. Günlük alım 50 ug' dan da aşağıya indiği zamansa, tiroid bezinin rezidüleri boşalarak, TSH etkisiyle tiroid follikül epitelleri büyümeye başlar(26).

⁵ Bu konuya ' Genetik Faktörler' başlığı altında ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

Hayvan deneylerinde, uzun süreli iyot eksikliği sonucu meydana gelen artmış TSH seviyeleriyle, tiroid kanserlerinin insidans artışında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. İnsanlarda ise; TSH seviyelerindeki artış ile tiroid kanser insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, bu hastalarda görülen tiroid kanserlerinin histopatolojik dağılımında anlamlı fark tespit edilmiştir. İyot eksikliğinin eşlik ettiği yüksek TSH seviyesine sahip tiroid kanseri hastalarında, FTK'nin PTK'ye göre insidansında anlamlı artış tespit edilmiştir(80).

İyot alımının yüksek olduğu yerlerde artmış olan PTK insidansının BRAF V600E nedenli olabileceği düşünülmüş olup, Çin' de yapılan bir araştırmada iyot alımının yüksek olduğu bölgede bu genin görülme insidansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen; iyot eksikliği ile FTK arasındaki doğrudan ilişki, iyot alım yüksekliğiyle PTK arasında kurulamamış olup, olası bir nedensel ilişkiden kaynaklanabileceği görüşü üzerinde durulmaktadır(81).

VII.Otoimmün Tiroidit ve TSH seviyesi

Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyeleri ile artmış tiroid kanseri insidansı arasında kemirgenlerde kurulan anlamlı ilişkinin insanlarda net olarak ortaya konulamadığını ve histopatolojik dağılım üzerindeki etkisinin daha net olduğundan söz etmiştik⁶. Fiore ve arkadaşları 2009 yılında, 10.000 hastadan oluşan patoloji serisinde yaptıkları çalışma ile bu konuda önemli ve yeni veriler sunmuşlardır. 10.000 hastalık seride, tiroid nodüllerine yapılan aspirasyon biopsi sonuçlarından oluşan çalışmada, TSH seviyelerindeki yükseklik ile PTK insidansı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Söz konusu olan çalışmada, yüksek TSH seviyelerinin eşlik ettiği nodüller artmış PTK insidansı ile, düşük TSH seviyelerinin eşlik ettiği nodüllerin ise artmış benign sitoloji ile tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca yüksek TSH seviyelerine sahip olan hastalardan otoantikorları pozitif olan hastalarla, negatif olanlar arasında malignite insidansı arasında anlamlı bir fark olmadığını da belirtmişlerdir(82).

Yeterli iyot alımına sahip batı toplumunda, Hashimoto tiroiditi, primer hipotiroidinin en sık nedeni olmuştur. Otoimmün tiroiditin artmış TSH seviyeleri ile tiroid kanser görülme insidansını arttırdığı kabul edilmiş olup, Levitiroksin sodyum

⁶ Bakınız: İyot Alımı ve TSH Seviyesi, Sayfa: 17

(LT4) ile tedavi edilen hastalarda kanser insidansındaki artışın son bulması bunu destekler niteliktedir(83).

Otoimmün tiroiditte patogenezi artmış öneme sahip olan proinflamatuvar sitokinler vb. otoimmün mekanizmaların da malignite gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmekle beraber net olarak kanıtlanmamıştır(84).

Otoimmün tiroiditte görülen otoantikorlar ile malignite arasında ise ilişki olmadığı kabul edilip, LT4 ile tedavi edilen hastalarda azalmış TSH seviyeleriyle beraber tiroid kanseri görülme insidansının normal popülasyonla aynı olması bu durumu destekler niteliktedir(83).

VIII.Tiroid Nodülleri

Birleşik Devletler’ de erişkin popülasyonunun yaklaşık olarak %10’nun palpe edilebilir tiroid nodülüne sahip olduğu bilinmektedir. Bu oran ultrasonografinin de devreye girmesiyle 60 yaş üstü nüfusta, %75 olarak karşımıza çıkmaktadır. Tespit edilen her 20 tiroid nodülünden 1’inin maligniteye sahip olduğu bildirilmiştir(85).

Tiroid nodüllerini yaklaşım açısından temelde soliter ve multinodüler diye ayırmamız mümkündür. Fizik muayenede sert, ağırlı, fiks nodüller ile ultrasonografide düzensiz sınırlı, hipoeojenite, mikrokalsifikasyonların olması malignite düşündürmekle birlikte kesin tanıya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ulaşılır(86).

Nodülerin malignite riskini değerlendirmede Amerikan Tiroid Derneği (ATA), Avrupa Tiroid Derneği (ETA) gibi derneklerin oluşturduğu risk sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır(87). Soliter tiroid nodüllerinde malignite gelişme insidansı yaklaşık olarak % 5 oranındadır(29). Frates ve arkadaşları, 10 milimetrenin üzerinde nodüle sahip olan kişilerde yaptıkları çalışmada, malignite gelişme riskinin nodül sayısından bağımsız olduğunu ve soliter nodüller ile multinodüller arasında malignite gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir(88).

Son zamanlardaki genel görüş, multinodüler guatrın soliter nodüler guatra göre malignite gelişme açısından daha az risk taşıdığı yönünde olmakla beraber bu görüşe kaynaklık eden veriler genel olarak iyot alım eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerden elde edilmiştir(46).

IX.Obezite ve İnsülin Direnci

Obezite son 20 yıl içerisinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir insidans artışına sahiptir. Söz konusu ülkelerdeki artış hızına bakarak bir obezite pandemisinden bahsetmek günümüzde mümkün olmaktadır. Obezitenin gerek adipoz dokunun malignite oluşumu ve progresyonu üzerindeki etkisi, gerekse başta insülin olmak üzere hormonal ve metabolitik nedenlerle birçok kanser türü için risk faktörü olduğu bilinmektedir(89).

Almquist ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları çalışmada, tiroid kanserinin obezite ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır. Söz konusu çalışmada, hiperinsülinemi ve beden kitle indeksi (BDI) hariç diğer metabolik durumlar ile tiroid kanseri arasında net bir ilişki gösterilememiştir. İnsülinin tiroid gen ekspresyonunu regüle etmesi ve tiroisit proliferasyonu ve farklılaşmasını stimüle etmesinin bu sonucu doğurabileceğini düşünmüşlerdir(90).

2.3. Tiroid Kanserlerinin Sınıflaması

Tiroid kanserlerinin en sık görülen endokrin sistem maligniteleri olduğu ve son dekatta görülme sıklığında dramatik bir artış tespit edildiğini, tiroid kanserlerinin epidemiyolojisi kısmında belirtmiştik. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nün yayınladığı SEER istatistiklerine göre; geride bıraktığımız 2019 yılı içerisinde Birleşik Devletler' de 52.070 yeni tiroid kanseri vakasının tespit edilip bunun total yeni vakaların yaklaşık %3' üne tekabül ettiğini ve yine aynı yıl içerisinde malignite kaynaklı toplam ölümlerin de yaklaşık % 0.4' ünün tiroid kanserleri nedeni olduğu belirtilmişti⁷(91).

Tiroid kanserleri temelde köken aldıkları hücre tipine göre 4 ana gruba ayrılmaktadırlar. Bunlar tiroid follikül epiteli kaynaklı olan PTK, FTK ve ATK ile tioid bezi parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanan MTK' dir. Tiroid follikülünden kaynaklanan PTK ve FTK differansiye tiroid kanseri (DTK) olarak adlandırılırken, bir diğer follikül kaynaklı ama az differansiye olan ATK ise, MTK ile beraber differansiye olmayan tiroid kanseri (UNDTK) olarak adlandırılmaktadırlar(2).

2.3.1.Papiller Tiroid Kanseri

⁷ Bakınız: Tiroid Bezinin Epidemiyolojisi, Sayfa No: 7

Tiroid kanser insidansının son dekadda, özellikle Birleşik Devletler’ de yapılan çalışmalarda artma eğiliminde olduğunu belirtmiştik ve bu artış esas olarak tiroid kanserlerinin %80’ ini oluşturan PTK’nin görülme sıklığının artışından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalar PTK’nin tüm yaş grupları ve cinsiyette insidansının arttığını ortaya koyarken en büyük artış, pre-menapozal kadınlarda gözlenmektedir. Genel olarak PTK insidansı kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla olup, her iki cinsiyette median yaş 50 olarak belirtilmiştir(34).

Papiller tiroid kanser gelişiminde genetik faktörlerin rol oynayabileceğinden bahsedilmiş olup vakaların küçük bir kısmı Carney, Cowden ve FAP gibi daha önce bahsedilen genetik geçişli hastalıklara eşlik edebilmektedir(72). Genel olarak ise 1.derece aile yakınlarında PTK görülen insanların toplam popülasyona göre %10 artmış riske sahip olduğu bilinmektedir. PTK için tanımlanmış en iyi risk faktörü ise; bilhassa küçük yaşlarda maruz kalınan radyasyondur(3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1 cm’nin altında tespit edilen PTK’ lerin, papiller mikrokarsinom olarak sınıflandırılmasını önermiştir. PTK genelde lenfatik yayılım yolunu seçmektedir ve tespit edilen olguların yaklaşık olarak yarısında servikal lenf nodu yayılımı histolojik olarak tespit edilmektedir. Birçok malignitenin aksine bu malignitede servikal lenf nodu tutulumunun beklenen yaşam süresi üzerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı bilinmektedir. PTK kan yoluyla da başta akciğerler, kemikler ve beyin olabilmek üzere uzak metastaz da yapabilmekte olup bunun survive üzerinde ciddi azaltıcı etkisi bulunmaktadır(92).

Papiller tiroid kanser genel olarak semptomatik veya insidental olarak tespit edilen tiroid nodüllerinin takibi esnasında yapılan testlerle tanı almaktadır. Ultrasonografi (USG) kolay erişilebilirliği ile günümüzde yaklaşık olarak tüm insanların %40-50 oranında tiroid nodülüne sahip oldukları ve bunların yaklaşık olarak %5’ den de azının malign sitolojide oldukları bilinmektedir. Bazı hastalar ise; daha büyük boyutlardaki nodüllerin, nefes darlığı, ses kısılması, globus histerikus gibi sebep oldukları ikincil semptomlarla da prezente olabilmektedirler(93).

Gümümüzde tiroid kanserlerinin tama yakınına USG eşliğinde yapılan İnce İğne Aspirasyon Biopsi (İİAB)’ ler ile tanı konulmaktadır. Tanıda İİAB tama yakın sensitiviteye sahiptir. Ultrasonografide görülen kenar düzensizliği kısa çapın 1 cm’ nin

üzerinde olması, artmış doplar aktivite ve vasküler yapı, hipoekoik patern ile mikrokalsifikasyonlar biopsi kararı almada etkin olan faktörler olarak görülmektedir(94).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından PTK' nin 15 farklı alt tipi tanımlanmış olup, bunlardan daha çok çocuklarda görülen diffüz sklerozan tip, erişkinlerde en sık görülen form olan folliküler varyant, hem FTK hem de PTK alt tipi olarak sınıflandırılan ve bir nevi geçiş formu olan Hurthle Hücreli ve 1 cm' nin altında izlenen mikrokarsinom öne çıkanlardır. PTK alt tipleri arasında en az görülen ve angresif seyreden alt tip olan tall-cell varyant olarak bilinmektedir(95).

Papiller tiroid kanserinde temel tedavi cerrahi olup, birçok vakada tam kür sağlanabilmektedir. Cerrahi yaklaşımda ise asıl cevaplanması gereken soru kime total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılması gerektiğidir. Genel olarak kabul edilen görüş, çapı 1 cm' nin altında olan ve tek loba sınırlı olan vakalara lobektomi ve isthmektomi iken, çapı 1 cm' nin üzerinde olan ve/veya ekstra tiroidal yayılım mevcut olan vakalarda ise tam veya tama yakın tiroidektomi tercih edilen cerrahi tedavi şeklidir. Lenf nodu diseksiyonu ise, cerrahi öncesi lenf nodu yayılımı tespit edilem tüm vakalarda cerrahi tedavinin bir parçası olarak yer almakta olup, tümör çapı 4 cm' nin üzerindeyse ve/veya lokal invazyon varsa profilaktik olarak uygulanması önerilmektedir(92).

Differansiye tiroid kanser (DTK) tedavisinde adjuvan tedavi olarak cerrahi sonrası uygulanan RAI tedavisinin kimlere verilmesi gerektiği, American Throid Assaciatin tarafından hazırlanmış olan aşağıdaki tabloda (Tablo 1) belirtilmiştir(87).

Tablo 1: Differansiye Tiroid Kanserde Amerikan Tiroid Derneğinin Radyoaktif İyot Tedavisi Önerdiği Durumlar

EVRE	RAİ Tedavisi Önerilen Durumlar
1	1 cm' den büyük tm çapı, Lenf nodu metastazı olması, Multifokalite, Rezidü doku varlığı, Vasküler invazyon varlığı, Orta differansiye histoloji
2	45 yaşın altındaki hastaların tamamı 45 yaşın üstü hastaların büyük çoğunluğu
3-4	Tüm hastalar

Tedavi sonrası tiroid hormon replasman tedavisi, TSH' ın tiroid bezi ve rezidü dokular üzerindeki trofik etkiyi ortadan kaldırmak ya da zayıflatmada önemli bir yere sahiptir. Hedef TSH değerleri aşağıdaki tabloda (Tablo 2) belirtilmiştir. (96)

Tablo 2:Differansiye Tirodi Kanserde Hedef TSH aralığı (96)

Evre	Hedef TSH
1 ve uzak tutulum olmayan 2	0.1-2 mU/L
Uzak tutulum olan 2 ile 3-4	< 0.1 Mu/L

2.3.2.Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid kanser (FTK) tüm türoid kanserleri içerisinde yaklaşık olarak %10 olarak görülmekte olup, Birleşik Devletler' de görülme sıklığı son dekatta da azalmaya devam etmektedir. Foliküler tiroid kanser folliküler epitelden köken

almakta olup, gelişiminde özellikle iyot alım eksikliği sorumlu tutulmaktadırlar. Folliküler tiroid kanser tıpkı PTK gibi tiroid nodüllerinden köken almakta olup, genelde klinik prezentasyonu PTK gibi olmaktadır(34). FTK’ de genetik faktörler daha ön planda olup vakaların yarıya yakınında RAS mutasyonu varlığından ve PAX8 ile PPAR γ ’ nın diğer görülen mutasyone genler olduğundan bahsedilmiştir⁸.

Tanı aşamasında FTK’ nin en belirgin farkı; İİAB’ nin tanıda güvenilirliğinin çok düşük olup esas tanısı cerrahi sonrası patolojik inceleme ile olabilmesidir. FTK tanısı histolojik olarak bu preperatlarda görülen follikül epitel kaynaklı hücrelerin kapsül ve damar invazyonunun tespit edilmesi ile konulmaktadır. Sadece kapsül tutulumunun olup damar yapıların korunduğu alt tipi ise, Minimal İnvaziv FTK olarak adlandırılmaktadır. FTK de lenf nodu tutulumu düşük oluğ yaklaşık olarak %10’ lar civarındadır. Uzak organ tutulumu ise PTK’ ye göre daha fazla olup vakaların yaklaşık olarak %15’ inde görülmektedir(97).

Folliküler tiroid kanserinde temel tedavi yaklaşımı PTK’ deki gibi olup, bazı özel vakalarda kullanılmak üzere PPAR γ inhibitörleri, VEGF inhibitörleri gibi özel tedavilerin üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Klasik tedaviye direçli vakalarda tedavi, sisplatin ve doksorubisin tercih edildiği kemoterapi rejimlerinden oluşmaktadır (98).

2.3.3. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanserleri tüm tiroid kanserleri içerisinde tiroid parafolliküler C hücrelerinden köken alan tek kanser türü olup yaklaşık görülme sıklığı %3-5 civarındadır. Kadın-erkek görülme oranı en az olan tiroid malignitesi olup neredeyse her iki cinsiyette de eşit oranda görülmektedir. Aynı zamanda genetik temeli en fazla olan tiroid kanseri olup vakaların yaklaşık olarak %25’inde genetik faktörlerden söz etmek mümkündür. Medüller tiroid kanserlerinin MEN2 Sendromu ve RET onkogeni ile ilişkisi yukarıda genetik bölümünde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir⁹.

Medüller tiroid kanser genelde boyunda kitle etkisi ile klinikte presente olmakta olup, tümörün salgıladığı hormonlara sekonder olarak flashing, diare atakları ve cushingoid bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tanıda radyolojinin yeri DTK’ lere

⁸ Bakınız: Genetik Faktörler, Sayfa no: 12

⁹ Bakınız: Genetik Faktörler: Sayfa no:13-14

göre daha az olup, bazı vakalarda kalsifikasyonların görülmesi yardımcı olabilir. Tanı genelde İİAB ile konulmakta olup yaklaşık olarak % 80 sensitiviteye sahiptir. Amerikan Tiroid Derneği önerilerine göre medüller kanser tanı aşamasında lenf nodu tutulumu olması veya serum kalsitonin miktarının 400 pg/ml' nin üzerinde olması halinde, tanı yöntemlerine toraks ve üst batin görüntülemelerinin de dahil edilmesi önerilmektedir(99).

Sporadik vakalarda temel yaklaşım tiroidektomi ve aynı taraflı lenf nodu diseksiyonu olup karşı taraf lenf nodu tutulumunun yaklaşık %50 oranında görülmesi nedeniyle bilateral lenf nodu diseksiyonu da önerilmektedir. Genel olarak tümör çapı 1 cm' den büyükse ve/veya aynı taraf lenf nodu tutulumu varsa bilateral lenf nodu diseksiyonu tercih edilen tedavi şeklidir. Differansiye tiroid kanserlerin aksine RAI tedavisinin yeri yoktur. Bazı tekrarlayan durumlarda total tümör kitlesi çıkarılamasa bile gerek klinik yanıt gerekse sistemik tedavilere alınan cevabın artması nedeniyle, neoadjuvam amaçla yapılan debulking cerrahiler yararlı görülmektedir(100). Vandetanib ve Kabozantinib, MTK tedavisinde hali hazırda kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri olup, faz çalışma aşamasında olan yeni tiroizin kinaz inhibitörleri de bulunmaktadır(101).

2.3.4. Anaplastik Tiroid Kanseri

Tiroid kanserleri içerisinde en az görülen ve en kötü prognoza sahip olan anaplastik tiroid kanserleri folliküler epitelden köken almaktadır. Temel görüş differansiye tiroid kanserlerinin dönüşümü sonunda oluştuğudur. Tüm tiroid kanserlerinin %1' inden daha azını oluşturmakta olup, genelde sağkalım 1 yılın altındadır. Klinik prezentasyonu, ani oluşan ve hızlı büyüyen bası semptomlarına sebebiyet veren kitle ile olmaktadır. Patolojik olarak hemoraji, nekroz ve sık mitoz gibi kötü prognostik faktörlere sahip olup başta akciğerler olmak üzere çok sık uzak organ metastazı yapabilmektedir(102).

Anaplastik tiroid kanserleri tanı konulmasıyla beraber metastaz olmasa bile sistemik tutulum varmış gibi kabul edilip cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan agresif bir kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Kemoterapi rejimlerinde, DTK' de kullanılan sisplatin ve doksorubisine ek olarak paklitaksel ve metotreksat ajanları da tercih edilmektedirler(103).

Günümüzde halihazırda Dabrafenib ve Trametinib gibi BRAF V600 mutasyonlarını hedef alan ajanlar denenmekte ise de; henüz istenilen sonuçlar elde edilememiştir(104).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı koordinatörlüğünde yapılmıştır. Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 09.10.2019 tarih ve 2018-10/01 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2009-2019 yılları arasında eksizyonel biopsi sonucu tiroid malignitesi tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Hastalardan konuyla ilgili bilgilendirme detaylıca anlaşılır bir biçimde yapıldıktan sonra onam alındıktan sonra, hastaların sistem üzerinden cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tümör tipleri, laboratuvar parametrelerinden TSH, T3, T4, anti-Tg ve anti-TPO değerleri, patoloji raporlarında yazan tümör boyutları, tümör yerleşimleri, ve tümör odak sayıları kayıt altına alınmıştır. Ayrıca hastaların patoloji raporlarındaki tiroid zemin bilgileri, ototantikörleri, tiroid fonksiyon testleri, yapılmışsa ultrasonografi ve sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri ve epikrizleri de taranmıştır.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Öldüğü için onam alınamayan hastalar ve onam vermeyi reddeden hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.3.Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamız Ocak 2009- Aralık 2019 arasında patolojik olarak tiroid malignitesi tanısı alan hastaların epidemiyolojik özelliklerini belirleyerek, kendi içinde değerlendirmeler yapıp, ortaya çıkan anlamlı sonuçların literatür ile paylaşılmasını amaçlamaktadır. Bu doğrultuda öncelikle hastalar patoloji raporlarından ulaşılan bilgiler doğrultusunda DTK ve UDTK olarak iki ana gruba ayrıldı, daha sonra da kendi içlerinde izlenen tümör tiplerine göre alt gruplara ayrıldılar. Hastaların cinsiyeti, tanı anındaki yaşları not edildi. Ayrıca hastaların tanı anındaki TSH, FT3, FT4 değerlerine de ulaşıp yorumlanarak tiroid fonksiyon durumlarına göre sınıflandırma yapıldı. Ayrıca hastaların patoloji raporlarındaki tiroid dokusunun zemin bilgileri,

ototantikörleri, tiroid fonksiyon testleri, yapılmışsa ultrasonografi ve sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri de taranarak eşlik eden tiroid hastalıkları da not edildi. Hastaların epikrizlerinden ve çalışılan açlık ve tokluk kan şekeri değerleri ile HbA1c değerleri de kullanılarak diyabetik olup olmadıklarına karar verildi.

3.4. İstatiksel Yöntem

Araştırmada kullanılacak veriler Cumhuriyet Üniveristesi Hastanesi'nde başvuran hastalardan elde edilmiştir. Veri setinin analizi iki temel başlıkta incelenmiştir. İlk olarak, değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma) incelenmiştir. Eğer normallik varsayımı sağlanmaz ise tanımlayıcı istatistikler olarak medyan, IQR (interquartile range), %25 ve %75 ölçümleri kullanılmıştır. İkinci aşamada ise değişkenlerin fark analizleri uygulanmıştır. Fark analizlerinden uygun testin seçilebilmesi amacıyla öncelikle sayısal değişkenlerin Shapiro-Wilks testi ile normallik sınaması gerçekleştirilmiştir. Normallik sınaması sonucunda değişkenlerde normal dağılıma uygunluk tespit edilirse; iki kategorili değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t Testi, ikiden fazla kategori karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulanmıştır. ANOVA testi post-hoc çalışması ise eşit örneklem büyüklüğü olan gruplarda Tukey testi, eşit olmayan örneklem büyüklüğü olan gruplarda LSD testi ile gerçekleştirilmiştir. Normallik sınaması sonucunda değişkenlerde normal dağılıma uygun olmama tespit edilirse; iki kategorili değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla kategori karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testi post-hoc çalışmasında ise tekrardan Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ise normal dağılıma uygun değişkenlerde Pearson ve normal dağılıma uymayan değişkenlerde Spearman Korelasyon testleri uygulanmıştır. Aynı zamanda kategorik değişkenlerin incelenmesinde Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Yapılacak testlerde anlamlılık seviyesi %95 olarak belirlenmiştir. Testlerin uygulanmasında SPSS v22.0 yazılımlarından faydalanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 422 hastanın, 345 (%81.8)' i kadın cinsiyete ve geri kalan 77 (%18.2) hastamız ise erkek cinsiyete sahiptir. Kadın cinsiyete sahip hastaların erkek hastaların yaklaşık dört buçuk katı kadar olarak, hastaların büyük çoğunluğunu oluşturması dikkat çekmektedir. Hastaların 129 (%30.6)'sı Hashimoto tiroiditi tanısına mevcut olup, 9(%2.1)'i Graves tanısına ve 284 (%68.4)'ü ise nodüler guatr tanısına sahiptir.

Hashimoto Tiroiditine sahip hastaların ise, 93 (%73.2)'sinde multinodülerite ve 34 (%26.8)'ünde ise soliter nodul mevcuttur. Çalışmamıza dahil edilen malignite tanılı olup da zemininde Hashimoto tiroiditi olan hastaların yüksek oranda multinodülerite ile presente oldukları görülmektedir. Graves tanısına sahip olan hastaların 4 (%57.1)'i soliter nodül ve 3 (%42.9)'u ise multinodülerite ile presente olmaktadır. Aslında aradaki sayısal fark az olup, hasta sayısının yetersizliğinden istatistiksel olarak büyük bir fark varmış gibi görülmektedir. Nodüler guatr tanısı olup da zeminde tiroidit olmayan hastalara baktığımızda ise bu hastaların 186 (%65.5)'i multinodülerite, 88 (%31)'i soliter nodül, 7 (%2.5)'i toksik multinodüler guatr (TMNG) ve 3 (%1.1)'i ise toksik soliter nodüler guatr (TSNG) olduğu saptanmıştır. Tiroiditin eşlik etmediği nodüler guatr vakalarına baktığımızda multinodülerite tanılı hastaların %68'lik bir oran ile hastaların büyük kısmını oluşturduğu dikkat çekmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların 344 (%81.5)'i normal aralıkta TSH değerlerine sahip iken, 66 (15.63)'ü yüksek TSH ve geri kalan 12 (2.84) hasta ise; düşük TSH değeri ile karşımıza çıkmaktadır. Tiroid bezinin fonksiyonlarına bakıldığında ise, hastaların 289 (%70.5)' unun ötiroid olduğunu, geri kalan hastalardan 45 (%11)'inin subklinik hipotiroidi, 33 (%8)'inin hipertiroidi, 29 (%7,1)'inin subklinik hipertiroidi ve 14 (%3.4)'ünün ise hipotiroidi olarak saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun ötiroid olduğu ve ikinci sırada subklinik hipotiroidi ile presente oldukları dikkat çekmekte olup, hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi görülme oranları benzerdir. Malignite tanısı alan hastalarda hipotiroidiye en az oranda rastlanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların 344 (%81.5)'i normal aralıkta TSH değerlerine sahip iken, 66 (15.63)'ü yüksek TSH ve geri kalan 12 (2.84) hasta ise; düşük TSH

değeri ile karşımıza çıkmaktadır. Tiroid bezinin fonksiyonlarına bakıldığında ise, hastaların 289 (%70.5)' unun ötiroid olduğunu, geri kalan hastalardan 45 (%11)'inin subklinik hipotiroidi, 33(%8)'inin hipertiroidi, 29 (%7.1)'inin subklinik hipertiroidi ve 14 (%3.4)'ünün ise hipotiroidi olarak saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun ötiroid olduğu ve ikinci sırada subklinik hipotiroidi ile prezente oldukları dikkat çekmekte olup, hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi görülme oranları benzerdir. Malignite tanısı alan hastalarda hipotiroidiye en az oranda rastlanmıştır.

Hastalarımızın oto antikor pozitifliğine baktığımızda ise, anti-TG'nin hastalardan 84 (%24.6)' ünde de anti-TPO'nun ise, 59 (%29.2) hastada pozitif saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun ise, otoantikor negatif olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 3:Hastaların Demografik Verileri

Değişken	Kategori	Sayı	N %
Cinsiyet	Kadın	345	81.8%
	Erkek	77	18.2%
TSH (U/L)	Normal	344	83.9%
	Yüksek	66	16.1%
Eşlik Eden Tiroid Hastalığı	Hashimoto	129	30.6%
	Graves	9	2.1%
	Nodüler Guatr	284	67.3%
Nodül Sayısı	SNG	129	30.9%
	MNG	289	69.1%
Hashimoto	SNG	34	26.8%
	MNG	93	73.2%
Graves	SNG	4	57.1%
	MNG	3	42.9%
Nodüler Guatr	SNG	88	31.0%
	MNG	186	65.5%
	TSNG	3	1.1%
	TMNG	7	2.5%
Anti-TG (U/mL)	<20	258	75.4%
	>20	84	24.6%
Anti-TPO (U/mL)	<20	143	70.8%
	>20	59	29.2%
Tiroid Fonksiyonu	hiper	33	8.0%
	hipo	14	3.4%
	ötiroid	289	70.5%
	S.k..hiper	29	7.1%
	S.k.hipo	45	11.0%
Diyabet	Negatif	377	89.3%
	Pozitif	45	10.7%

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Anti-TG: Antitiroglobulin Antikor

Anti-TPO: Antitiroidperoksidaz Antikor

SNG: Soliter Nodüler Guatr

MNG: Multi Nodüler Guatr

TSNG: Toksik Soliter Nodüler Guatr

TMNG: Toksik Multi Nodüler Guatr

S.k.hiper: Subklinik Hipertiroidi

S.k.hipo: Subklinik Hipotiroidi

Çalışmamızı oluşturan tiroid malignitelerinin 412 (%97,6)'sı DTK ve geri kalan 10 (%2,4)'u ise UDTK olarak patolojik olarak sınıflandırılmıştı. DTK tanılı hastalara baktığımızda ise, PTK' nin 405 (%98,3) hasta ile en sık temsil edilen differansiye kanser tipi olduğu ve folliküler ve hurthle hücreli kanser tiplerinde yeterli vaka sayısına ulaşamadığı görülmektedir

Malignitelerin görüldüğü tiroid kısmına baktığımızda, vakaların 191 (%45,9)'unda sağ tiroid lobunda, 156 (%37,5)'inin sol tiroid lobunda, 55 (%13,2)'sinin bilobüler ve 19 (%4,6)'sının ise istmusta lokalize olduğu görülmüştür. Malignitelerin en sık tiroid sağ lobunda ve en az oranda ise, istmus bölgesinde yerleştiği tespit edilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Demografik Verileri

Değişken	Kategori	Sayı	N %
Sağ Lob	Sağ	191	45.9%
	Diğer	225	54.1%
Sol Lob	Sol	156	37.5%
	Diğer	260	62.5%
Bilobuler	Bilobuler	55	13.2%
	Diğer	361	86.8%
İstmus	İstmus	19	4.6%
	Diğer	397	95.4%
Tüm Tiroid Bezi	Tüm	6	1.4%
	Diğer	410	98.6%
Lokalizasyon sayısı	Tek Bölge	344	82.7%
	İki bölge	66	15.9%
	Tüm Tiroid Bezi	6	1.4%
Tiroid Kanser	DTK	412	97.6%
	UDTK	10	2.4%
DTK	papiller	405	98.3%
	foliküler	6	1.5%
	hurthle	1	0.2%
UDTK	Medüller	6	60.0%
	Anaplastik	1	10.0%
	Metastaz	3	30.0%
Nodül Doppler	Yok	224	91.4%
Aktivite	Var	21	8.6%

DTK: Differansiye Tiroid Kanser

UDTK: Undifferansiye Tiroid Kanser

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait sayısal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 5’de verilmektedir.

Tablo 5: Hastalara ait Sayısal Verilerin Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

Değişkenler	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	422	18	82	48.71	13.36
TSH (U/L)	410	0	100	4.19	11.73
FT4 (ng/dl)	407	0.17	6	1.16	0.45
FT3 (ng/dl)	405	0.26	30	2.88	1.62
Anti-Tg (U/mL)	342	0	2432	70.67	241.03
Anti-TPO (U/mL)	202	0	1000	71.28	187.31
tm.sayısı	422	1	13	1.53	1.07
tm.boyut	421	1	95	15.3	13.48

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

FT4: Serbest Tiroksin

FT3: Serbest Triiodotironin

Anti-TG: Anti Tiroglobulin Antikor

Anti-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 48.71 (standart deviasyonu $\pm$ 13.36) bulunup, en küçük hastamız 18 yaşında ve en büyük hastamız 82 yaşındadır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan TSH değerine ulaşabildiğimiz 410 hastanın ortalama TSH değeri 4.19 ± 11.73 U/L olarak tespit edilmiştir.

FT4 değeri 407 hastada ortalama olarak 1.16 ± 0.45 ng/dl bulunmuştur.

FT3 değeri ise, çalışmamızda 405 hastada ortalama 2.88 ± 1.62 ng/dl olarak bulunmuştur.

Anti-Tg 342 hastada 70.67 ± 187.31 U/ML ortalamasına sahip iken, anti-TPO 71.28 ± 187.31 U/ML ortalamasına sahiptir. Her iki otoantikorunda ortalamasının benzer aralıkta olduğu dikkat çekmektedir.

Vakalarımızın tümör sayısına bakıldığında ise, tek odakla on üç odak arasında değişen sayıda tümör bulunuyor olup, ortalama her vakanın 1.53 adet tümörle temsil edildiği görülmüştür.

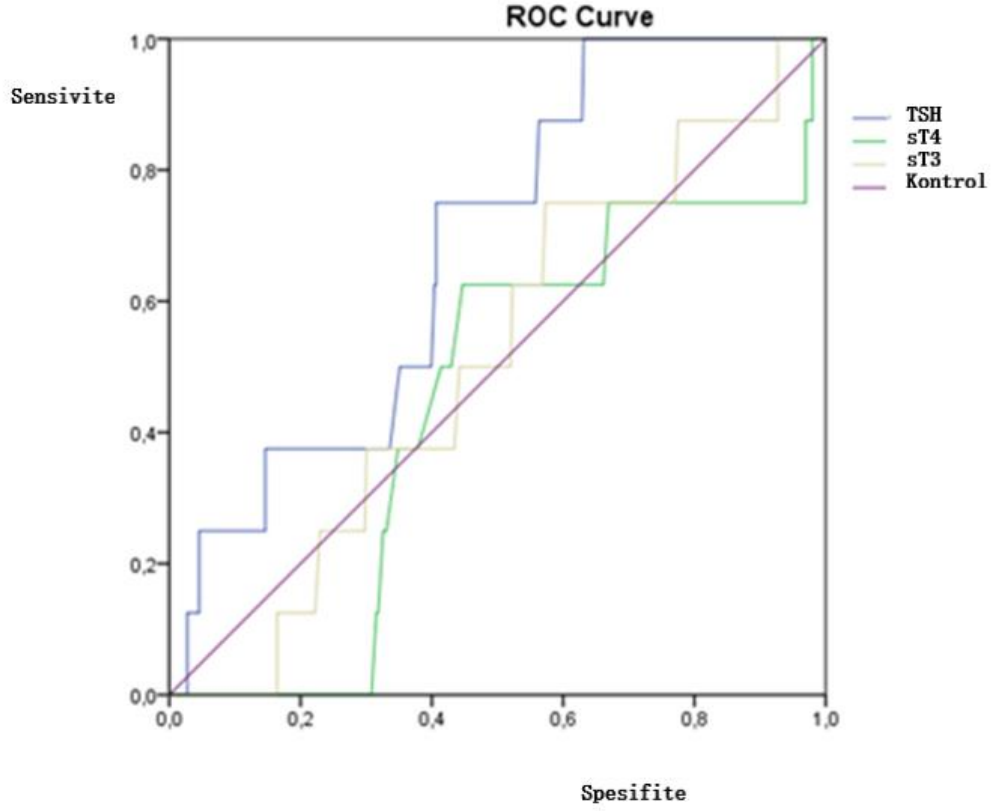
Tümör boyutu ise, patoloji raporlarından tümör boyutuna erişilebilen hastaların 421 tanesinden tespit edilmiş olup en küçük tümörün 1mm çapında ve ne büyük tümörün ise 95 mm çapında olduğu görülmektedir. Vakalar ortalama olarak 15,3 mm büyüklüğündeki tümör boyutu ile çalışmamızda temsil edilmiştir.

Tablo 6: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Kanserlerinin TSH, T4, T3 Düzeyleri

Değişkenler	TSH		FT4		FT3	
	Ortalama±IQR (%25-%75)	<i>p</i>	Ortalama±IQR (%25-%75)	<i>p</i>	Ortalama±IQR (%25-%75)	<i>p</i>
DTK	1.24±1.83 (0.6-2.43)	0.039	1.12±0.36 (0.94-1.3)	0.703	2.92±0.87 (2.42-3.29)	0.915
UDTK	1.88±3.66 (1.51-5.17)		1.17±0.2 (1.01-1.21)		2.93±0.685 (2.59-3.275)	
Papiller Kanser	1.24±1.83 (0.6-2.43)	0.645	1.12±0.38 (0.93-1.31)	0.929	2.92±0.87 (2.42-3.29)	0.33
Foliküler Kanser	1.02±0.538 (0.792-1.33)		1.11±0.14 (1.02-1.16)		3.32±0.57 (2.78-3.35)	
Hurtle Hücreli Kanser	3.63±0 (3.63-3.63)		1.13±0 (1.13-1.13)		2.91±0 (2.91-2.91)	
Medüller	3.525±16.96 (1.51-18.47)	0.182	1.085±0.53 (0.64-1.17)	0.096	2.89±0.86 (2.36-3.22)	0,245
Anaplastik	4.08±0 (4.08-4.08)		1.25±0 (1.25-1.25)		2.82±0 (2.82-2.82)	
Metastaz	1.225±0.61 (0.92-1.53)		1.21±0.06 (1.18-1.24)		3.22±0.5 (2.97-3.47)	

Çalışmamızda temsil edilen tiroid maligniteleriyle bunlara eşlik eden tiroid fonksiyon testleri (TSH-FT3-FT4) arasındaki ilişki incelendiğinde, differansiye ve undifferansiye tiroid maligniteleri arasındaki TSH değeri dışında anlamlı bir değişken bulunamamıştır. Differansiye Tiroid Kanser tanılı hastalarda TSH'nin 1.24 ± 1.83 U/L

arasında, UDTK tanılı hastalarda ise 1.88 ± 3.66 U/L arasında dağılım gösterdiği tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.039$).



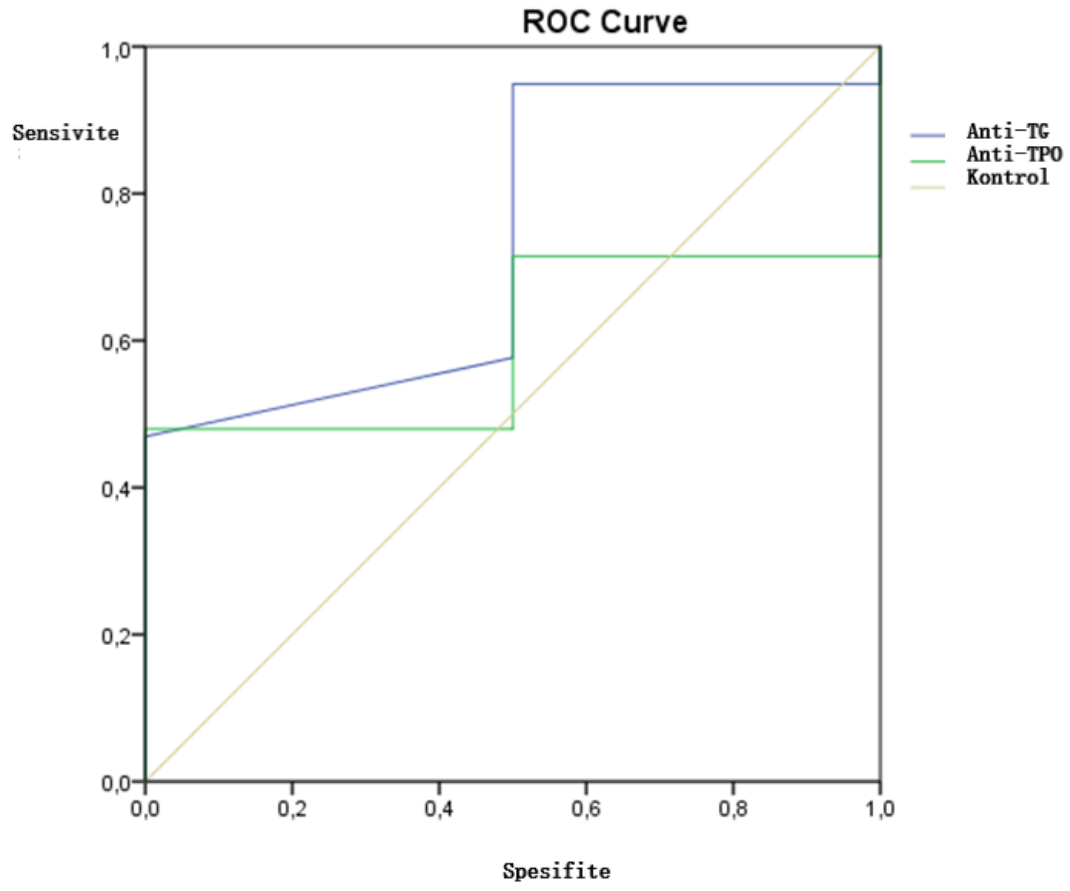
Şekil 3: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Knaserlerinde TSH, FT4 , FT3 İlişkisi

TSH, FT4 ve FT3 değerleri için, eşlik eden vakaların DTK ya da UDTK olduklarını belirten herhangi anlamlı bir kesme değeri tespit edilememiştir.

Tablo 7: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Kanserlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Kategori	Cinsiyet				<i>P</i>
	Kadın		Erkek		
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
DTK	338	82.00%	74	18.00%	0.33
UDTK	7	70.00%	3	30.00%	
Papiller Kanser	331	81.70%	74	18.30%	0.459
Foliküler Kanser	6	100.00%	0	0.00%	
Hurtle Hücreli Kanser	1	100.00%	0	0.00%	
Medüller	4	66.70%	2	33.30%	0.161
Anaplastik	0	0.00%	1	100.00%	
Metastaz	3	100.00%	0	0.00%	

Malignitelerin alt gruplarda cinsiyete göre dağılımlarını incelediğimizde, hem DTK ve UDTK arasında hem de bunların kendi içindeki alt tipleri arasında anlamlı bir fark mevcut olmayıp, anaplastik tiroid kanseri hariç tüm maligniteler kadınlarda daha fazla görülmektedir. Anaplastik tiroid kanserinin 1 hasta ile, medüller tiroid kanserinin 6 hasta ile, folliküler tiroid kanserinin 6 hasta ile, metastaza sekonder tiroid kanserinin 3 hasta ile ve Hurthle Hücreli tiroid kanserinin ise 1 hasta ile temsil edildiği görülmektedir. UDTK' nin 10 vaka ile 411 vaka ile temsil edilen DTK' ye göre daha az hasta ile temsil edildiği dikkat çekmektedir. 405 hasta ile PTK' de diğer malignite alt tiplerinden çok daha yüksek oranda saptanmıştır.



Şekil 4: Differansiye ve Undifferansiye Tiroid Kanserlerinin Anti.Tg, Anti.TPO İlişkisi

Anti-Tg ve anti-TPO için kendilerine eşlik eden hastalarda görülen malignitenin DTK veya UDTK olmasını işaret eden herhangi bir anlamlı kesme değeri tespit edilememiştir.

Tablo 8: Papillar Tiroid Kanseri Hastalarında Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş (yıl)	405	18	82	48.75	13.4
TSH (U/L)	405	0.6	2.43	1.24	1.83
sT4 (ng/dl)	405	0.93	1.31	1.12	0.38
T3 (ng/dl)	400	2.42	3.29	2.92	0.87
Anti-TG (U/mL)	405	1.37	20.18	10	18.81
Anti-TPO (U/mL)	394	0.39	23.39	9.4	23
tm.sayısı	405	1	2	1	1
tm.boyut	405	6	20	11	14

Papiller tiroid kanserine eşlik eden değişkenleri inceleyen tabloya baktıldığında, yaş için diğer değişkenlerden farklı olarak normal dağılıma uygun olduğu için parametrik değişkenlerin kullanıldığını görmekteyiz. Papiller tiroid kanser tanılı hastaların yaşlarının 48.75 ± 13.4 (18-82), TSH düzeylerinin 1.24 ± 1.83 U/L (0.6-2.43), T4 değerlerinin 1.12 ± 0.38 ng/dl (0.93-1.31), T3 değerlerinin 2.92 ± 0.87 ng/dl (2.42-3.29), anti-TG değerlerinin 10 ± 18.81 U/ML (1.37-20.18), anti-TPO değerlerinin 9.4 ± 23 U/mL (0.39-23.39), tümör sayılarının 1 ± 1 (1-2) ve tümör boyutlarının da 11 ± 14 mm (6-20) arasında değiştiği görülmektedir. Burada PTK ile karşımıza çıkan hastaların yaş ortalamasının genel hasta popülasyonunu yansıttığı dikkat çekmektedir.

Tablo 9: Hashimoto Hastalarında Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	129	18	82	47.90	12.8
TSH (U/L)	129	0.67	3.60	1.43	2.93
FT4 (ng/dl)	129	0.975	1.3	1.12	0.32
FT3 (ng/dl)	129	2.35	3.23	2.88	0.88
Anti-Tg (U/mL)	129	3.53	86	17.35	82.47
Anti-TPO IU/mL)	129	6	164.52	19.95	158.52
tm.sayısı	127	1	2	1	1
tm.boyut	129	7	20	10	13

Hashimoto tiroiditine eşlik eden değişkenleri inceleyen tabloya baktığımızda, yaş için diğer değişkenlerden farklı olarak normal dağılıma uygun olduğu için parametrik değişkenlerin kullanıldığını görmekteyiz. Hashimoto tanılı hastaların yaşlarının 47.9 ± 12.8 (18-82), TSH değerlerinin 1.43 ± 2.93 U/L (0.67-3.6), FT4 değerlerinin 1.125 ± 0.325 ng/dl (0.975-1.3), FT3 değerlerinin 2.88 ± 0.88 ng/dl (2.35-3.23), anti-TG değerlerinin 17.35 ± 182.47 U/ML (3.53-86), anti-TPO değerlerinin 19.95 ± 158.52 U/mL (6-164.52), tümör sayılarının 1 ± 1 (1-2) ve tümör boyutlarının da 11 ± 14 mm (6-20) arasında değiştiği görülmektedir. Burada Hashimoto tiroiditi ile karşımıza çıkan hastaların, PTK tanılı hastalarda olduğu gibi, yaş ortalamalarının genel hasta popülasyonunu yansıttığı dikkat çekmektedir.

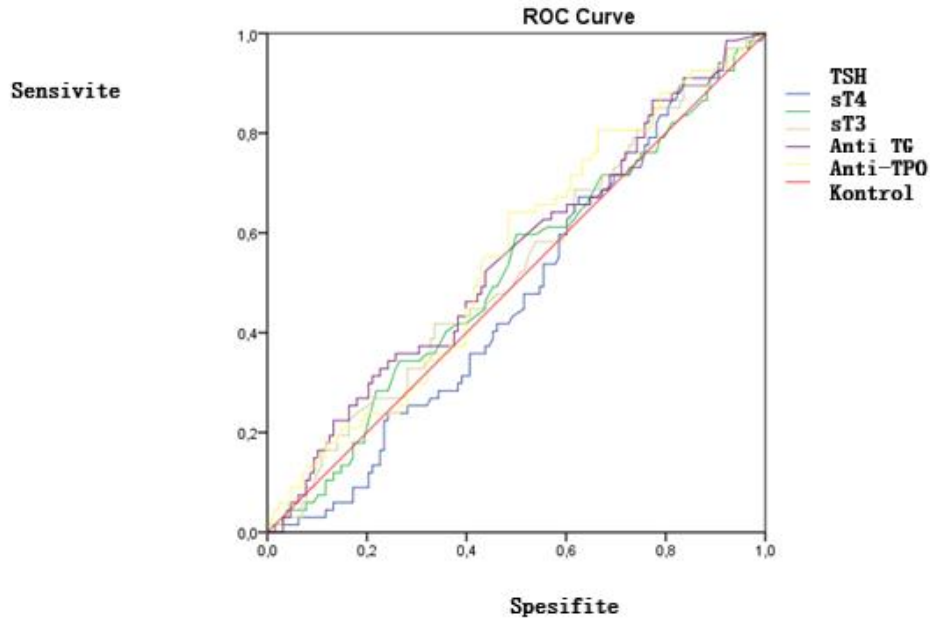
Tablo 10: Diabet Hastalarında Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Median±IQR (%25-%75)		p
	Negatif	Pozitif	
Yaş (yıl)	48.1±13.4 (15-82)	53.8±11.6 (25-80)	0.007
TSH (U/L)	1.17±1.57 (0.6-2.17)	4.1±13.13 (1.17-14.3)	<0.001
FT4 (ng/dl)	1.12±0.35 (0.95-1.3)	1.05±0.51 (0.82-1.33)	0.329
FT3 (ng/dl)	2.94±0.84 (2.47-3.31)	2.69±0.89 (2.155-3.045)	0.01
Anti-TG (U/mL)	10±18.76 (1.36-20.12)	10±15.46 (1.24-16.7)	0.773
A.TPO (U/mL)	9.785±23.775 (0.42-24.195)	8.685±27.7 (0.7-28.4)	0.755
Tümör Sayı (adet)	1±1 (1-2)	1±0 (1-1)	0.018
Tümör Boyu (mm)	12±14 (6-20)	11±14 (6-20)	0.959

Diabet tanısı olan hastaların yaş ortalamasının 53.8 ± 11.6 (25-80) olup, yaş ortalaması 48.1 ± 13.4 (15-82) olarak bulunan non-diabetik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha büyük olduğu bulunmuştur ($p = 0.007$). Diabetik olmayan hastaların TSH değerleri 1.17 ± 1.57 U/L (0.6-2.17) olup, TSH değeri 4.1 ± 13.13 U/L (1.17-14.3) olan diabetik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Diabetik olmayan hastaların T3 değerleri 2.94 ± 0.84 ng/dl (2.47-3.31) olup, T3 değeri 2.69 ± 0.89 ng/dl (2.155-3.045) olan diabetik hastalara göre istatistiksel

olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p= 0.01$). Diabetik olmayan hastalara eşlik eden tümör sayısı 1 ± 1 (1-2) olup, tümör sayısı 1 ± 0 (1-1) olan diabetik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p= 0.018$). Diabetik ve non-diabetik hastalar arasında tümör boyutu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0.959$).

Tiroid kanseri tanılı hastalarda tümör odak sayısı ile TSH, T4, T3 ve otoimmün markırlar olan anti-Tg, ve anti-TPO arasında anlamlı bir ilişki oluşturabilecek kesme değeri bulunamamıştır.



Şekil 5: Tiroid Fonksiyon Testleri ile Tümör Sayısı İlişkisi

5.TARTIŞMA

Tiroid kanserlerinin epidemiyolojik özelliklerine yönelik olarak yapılmış olan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda tiroid kanserlerinin yaş, cinsiyet, eşlik eden benign tiroid hastalıkları, tiroid bezinin fonksiyonel durumu, hastaların TSH seviyeleri vb. parametreler sınıflandırılarak, hangi hasta grubunun tiroid kanseri için yüksek riskli olduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre belirlenen risk parametreleri sayesinde, riskli hastaların tespit edilerek erken tanı ve tedavi alması hedeflenmektedir.

Tiroid kanserlerinin cinsiyete göre dağılımlarına baktığımızda, bu malignitelerin kadın cinsiyette daha sık olduğu görülmektedir. Myung ve arkadaşları 2002-2011 yıllarını kapsayan ve 802 tiroid karsinoma tanılı hastanın epidemiyolojik özelliklerini gösteren retrospektif çalışmalarında, hastaların 573' ünün kadın cinsiyette olduğunu ortaya koymuşlardır(105).

Tiroid karsinomlarının epidemiyolojik özellikleri hakkında yapılmış olan en geniş çalışmalardan biri de, Kilfoy ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları ve asıl amacı epidemiyolojik faktörlerin uluslararası değişkenliğini ortaya koymak olan, 1973-2002 yıllarını kapsayan çok uluslu çalışmalarıdır. Bu çalışmada hasta grupları, Avrupa Slav ırkından olanları ve diğerleri, Asya, Okyanusya, Afrika ve Amerika kıtalarını temsil eden ülkelerden seçilmiş olup, tüm etnik gruplarda tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Söz konusu çalışmada en çok vakanın tespit edildiği Birleşik Devletler' de vakaların 8798' si kadın, 3213'ü ise erkek cinsiyete sahiptiler.

American Kanser Cemiyeti tüm tiroid hastalıklarında olduğu gibi tiroid kanserlerinin de tam olarak açıklanamayan nedenlerle kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görüldüğünü belirtmektedir(30)

Biz çalışmamızda eksizyonel biopsi yöntemiyle 2010-2020 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi' nde tiroid kanseri tanısı alan 422 vakanın, 345' ini kadın (% 82.8) ve geri kalan 72' sini (% 17.8) ise erkek olarak tespit ettik. Çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi literatürle uyumlu olarak, tiroid kanserlerinin kadın cinsiyette daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Kanser alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımlarını inceleyen literatürdeki en geniş çalışma yukarıda da bahsettiğimiz Kilfoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olup bu çalışmada, tüm ırklarda her iki cinsiyette de en sık görülen tiroid kanserleri sırasıyla papiller ve folliküler kanserler olmuştur. Erkeklerde Singapur, Japonya, Çin ve Norveç kaynaklı verilerde anaplastik tiroid kanseri en sık görülen üçüncü tiroid kanseri olmuşken, diğer ülkelerde medüller kanser erkeklerdeki en sık görülen üçüncü tiroid kanseri olarak sıralanmaktadır. Kadınlarda, Çin, Kolombiya ve Norveç kaynaklı verilerde anaplastik tiroid kanseri en sık görülen üçüncü tiroid kanseri olarak karşımıza çıkarken, tüm diğer ırklarda medüller kanser üçüncü sırayı almıştır(106).

Çalışmamızda tiroid kanseri tanısı alan 345 kadın hastadan 338' i differansiye tiroid kanseri tanısı alırken 7' si ise, undifferansiye tiroid kanseri tanısı almıştır. Erkek hastalarımızdan ise 74' ü differansiye tiroid kanseri tanısı almış iken, 3' ü undifferansiye tiroid kanseri tanısı almıştır. Verilerimiz literatür ile uyumlu olarak her iki cinsiyette de differansiye tiroid kanseri egemenliği göstermektedir.

Alt tiplere baktığımızda ise; kadın cinsiyette en sık görülen tiroid kanseri tipi 331 vaka ile papiller kanser olurken, ikinci sırada ise 6 vaka ile folliküler kanser bulunmaktadır. Kadın hastalarda 3. sırayı 4 vaka ile medüller kanser alırken 4. sırayı ise tiroid bezinin metastazları almıştır. Metastazların 2' si meme kaynaklı, 1' inin ise mide kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kadın cinsiyette en sık görülen ilk üç tiroid kanser tipi sırasıyla papiller, folliküler ve medüller kanserler olurken, farklı olarak tiroid kanserlerinin metastazları anaplastik tiroid kanserini geride bırakmıştır.

Bu konuyla ilgili yapılmış en detaylı çalışma olan ve literatürde benzeri pek mevcut olmayan Kilfoy ve arkadaşlarına ait olan çalışmada tiroid kanserlerinin sadece primer tümörleri çalışmaya dahil edilirken, çalışmamızda aynı zamanda metastatik tümörlerin de sınıflamaya dahil edilmesi buna sebep olmuş olabilir. Ayrıca Kilfoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ulusal vakaları, 29 yıl gibi çok uzun bir süre takip ettikleri için, hem demografik çeşitlilik hem de sayı olarak daha anlamlı bir popülasyonu verilerini yansıtmışlardır. Çalışmamızın tek merkez kaynaklı olması ve 10 yıllık bir zamanı içermesi nedeniyle çok nadir görülen bir malignite olan anaplastik tiroid kanseri tanısına sahip olan hasta sayısı yeterli olarak tespit edilememiş olabilir.

Erkek hasta popülasyonumuza baktığımızda; papiller tiroid kanserini literatür ile uyumlu olarak 74 hasta ile ilk sırada görürken, 2. sırada farklı olarak medüller tiroid kanserini 2 vaka ile görmekteyiz. 3.sırada 1 vaka ile anaplastik tiroid kanserleri gelirken, erkek hasta grubunda folliküler ve dış organ metastazına sekonder tiroid kanser vakası tespit edilememiştir.

Tiroid kanserlerine baktığımızda en sık görülen tipinin papiller tiroid kanseri olduğu ve bunun da yaklaşık olarak % 20' sinin folliküler varyant alt tipi tarafından oluşturulduğunu görmekteyiz(107). Tiroid kanserlerinin patolojik sınıflaması, özellikle folliküler orjinli malignitelerin birbirinden ayrılması günümüzde dahi problem teşkil etmektedir. Bu zorluk, ünlü Kanadalı Patolog Pierre Masson' un, "Tiroid kanserlerinin patolojik sınıflandırmasından daha zor bir patolojik sınıflandırma bilmiyorum ", sözüyle de doğrulanmıştır.Papiller kanser folliküler varyantın enkapsüle tipiyle FTK ayrımı için halihazırda yeni bir sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmakta ve bu ayırmda vasküler invazyon, nükleer özellikler gibi patolojik bulgularla, moleküler ve klinik verilerin kombine kullanılması gerektiği belirtilmektedir(108).

Gilbert H. Daniels' ın 2011 yılında yayınladığı makale ile patolojik olarak FTK tanısı koymaktaki zorluk çok net olarak gözler önüne serilmektedir. Söz konusuyayında, 1990' lı yıllarda tiroid karsinoma tanısı almış olan patoloji preparatları yeniden değerlendirmiş olup, başlangıçta FTK tanısı alan örneklerin yarıdan fazlası günümüzde FVPTK tanısı almıştır. Aynı derleme yazısında Daniels 696 tiroid kanseri vakasının beş İskandinav patolog tarafından değerlendirilmesinin sonucunu paylaşmıştır. Patologlar PTK tanılı hastaların % 93' ünde fikir birliği sağlarken bu oran FTK tanılarında ise % 70' di(109).

Erkek hastalardan elde ettiğimiz sonuçlarda FTK görülme sıklığının literatürden farklı olmasında patolojik bu karışıklığın neden olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda erkek hastalarda 16 adet FVPTK'nin saptanması da bu konuda düşüncemizi doğrular gibi görünmektedir.

Tiroid kanserlerinin yukarıda da bahsettiğimiz risk faktörleri¹⁰ ışığında her yaş grubunda görülebildiği bilinmektedir. Genel olarak ise tiroid kanserlerinin kadınlarda

¹⁰ Bakınız: Tiroid Bezinin Etyolojik Özellikleri (Sayfa 8-19)

erkeklerden daha erken yaşlarda görüldüğü bilinmektedir(49) . Tiroid kanserleri kadınlarda genelde 4. ve 5. dekatta tanı alırken, erkeklerde 6. ve 7. dekalarda en sık tanı almaktadırlar(33).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz kadın hastaların ortalama yaşı 48.5 olup, bu veri daha önce yapılan çalışmalar eşliğinde belirlenen literatür verileriyle uyumluydu(110).

Erkek hastalara baktığımızda ise; yaş ortalaması 49.9 olup, yukarıda da belirttiğimiz gibi erkek hastalarımızın yaş ortalaması literatürden daha düşük değere sahipti. Ayrıca kadın ve erkek hastaların sahip oldukları yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p= 0.396$) mevcut değildi. Haymart ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada her iki cinsiyette de PTK'nin 35-54 yaş grubu arasında artan insidansda görüldüğü ve yaşlı (> 55 yaş) hasta grubunda PTK görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir. Söz konusu çalışma 53.856 hastayı kapsamakta olup tiroid kanserlerinin yaş ile ilişkisi hakkında en geniş verilerden birini literatüre kazandırmıştır(111). Çalışmamızda elde ettiğimiz erkek yaş ortalaması literatürden farklı olarak daha düşüktü. Ancak, çalışmamızda erkek hastalarda PTK %96,1 görülme oranına sahipti. Bu nedenle erkek hastalarda elde ettiğimiz düşük yaş ortalamasının, aslında PTK tanılı hastaların yaş ortalamasını temsil ettiğini düşünmekteyiz. Sonucun bu açıdan literatürle uyumlu olması da düşüncemizi doğrular gibi görülmektedir.

Tiroid stimulan hormonun aynı zamanda trofik bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Lin ve arkadaşları yaptıkları in vitro çalışmada tiroid hormonları olan FT3 ve FT4' ün RAS/MAPK (ERK1-2) yollarını aktive ederek, tiroid follikül epiteli için MAPK bağımlı bir büyüme hormon etkisine sahip olduklarını göstermişlerdir. Tiroid hormonlarının aynı zamanda, asıl görevi p53 bağımlı apoptozu ve c-fos, c-jun ve p21 gen ekspresyonunu uyararak, birçok kanser türünde olduğu gibi papiller ve folliküler kanserler üzerinde de antineoplastik etkinliğe sahip olan resvetarol molekülünü inhibe ettikleri gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının söz konusu inhibitör etkinliklerinin, fizyolojik değerin 1,5 katına çıktıklarında gösterdikleri belirtilmiştir(112)

Mulyadi ve arkadaşları FT3-FT4 seviyeleri ile, tiroid kanseri histopatolojik alt tipleri hakkında yapılan çalışmaları tartıştıkları yayınlarında, FT4 seviyesinin her

tümör tipinde ortalama olarak normal aralıkta bulunduğunu ve FT3 seviyesinin ise, sadece anaplastik kanserlerde ortalama olarak düşük değerlerde bulunduğu ama diğer tiroid kanseri alt tiplerinde normal aralıkta bulunduğunu belirtmişlerdir (113). Bu çalışmada anaplastik kanser tanılı vaka sayısının 2 ve toplam hasta sayısının da 423 olması sebebiyle sonuçların, veri yetersizliği nedeniyle yanılmaya sahip olabilecekleri düşünülmektedir.

American Kanser Cemiyeti tarafından 2019 yılında yazılan ve 2020 yılında güncellenen tiroid kanserlerinin tanı ve evrelemesi hakkındaki yayında; tiroid fonksiyon testlerinin, tiroid kanserlerinin tüm tiplerinde yüksek oranda normal aralıkta bulunduğu belirtilmiştir (114).

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde, FT3 ve FT4 seviyeleriyle tiroid kanser alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olup sonuçlarımız, literatürün büyük çoğunluğuyla uyumlu olarak normal bulunmuştur. FT3 ve FT4'ün tiroid kanseri ile ilişkisini ortaya koyabilmek için, tiroid kanseri tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu hastalarını karşılaştıracak çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle invitro ortamda gösterilen artmış FT3-FT4 seviyelerinin kanser yapıcı etkilerini test edebilmek adına(115), hipertiroidi ile sunulan tiroid kanseri hastalarıyla, maligniteye sahip olmayan hastaların verilerinin incelenemesinin bu konuda literatüre büyük katkı yapabileceğini düşünmekteyiz.

Son bir buçuk dekatlık süreçte serum TSH seviyesi ile, tiroid kanserleri arasında korelasyon olabileceği üzerinde durulmuş olup, bu konuyu destekleyecek yayınlar özellikle 2000'li yıllarda literatürde yerini almıştır(116). Boeleart ve arkadaşları yaptıkları fare deneyinde, iyot eksikliği sonucu elde ettikleri yüksek TSH seviyesinin, artmış tiroid kanser insidansı ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmada, TSH'ın tiroid bezi üzerindeki histopatolojik özellikleri de ortaya konulmuştur. Artmış TSH seviyesine sahip farelerde öncelikle diffüz tiroid doku hiperplazisi geliştiği ve sonrasında bu zemin üzerinde kist formasyonu, papiller ve solid doku hiperplazisi geliştiğini ortaya koymuşlardır(116).

Kumar ve arkadaşları yaptıkları 1005 tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB)'den oluşan çalışmalarında, rastlantısal olarak malignite rapor edilen örneklerde daha yüksek TSH seviyesinin eşlik ettiğini bildirmişlerdir(117). Boeleart

ve arkadaşları 1500 tiroid İİAB materyalleri ile yaptıkları çalışmalarında, TSH seviyesi yüksek olanlarda malignite gelişme insidansının normal veya yüksek TSH seviyelerindekilere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir(116).

Haymart ve arkadaşları ise tiroidektomi olmuş 843 hastadan oluşan çalışmalarında, TSH seviyesi 0,06 mIU/L olan hastalarda malignite görülme sıklığını %16 ve TSH seviyesi 5 mIU/L olanlarda ise %52 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma TSH açısından bir kesme değer vermesinden dolayı da literatürde önemli bir yere sahip olmuştur(111).

Biz çalışmamızda, DTK' de TSH değerini 4.12 mIU/L ve UDTK' de 7.443 mIU/L olarak bulduk. Elde ettiğimiz sonuçlarda yaşa göre belirlenen referans değerler göz önüne alınarak¹¹ elde edilen verilerde hastalarımızın 66'sı (%16.2) yüksek TSH değerlerine sahipti. Hastalarımızın ortalama TSH değeri ise 4.12 mIU/L idi. Toplumda ortalama TSH değeri ise genelde sirkadyan ritime de bağlı olmakla beraber 0.9 ile 2 mIU/L arasında seyretmektedir. Çalışmamızda hastaların ortalama TSH değeri, bahsedilen referans TSH değerinin 2 katından yüksekti. Bu bulgu yüksek TSH değerleri ile tiroid kanser insidansındaki artış arasındaki anlamlı ilişkiyi ortaya koyan literatür kaynaklarıyla uyumluydu.

Bununla birlikte TSH değerlerinin yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, eşlik eden diğer hastalıklar, sirkadyan ritim vb. birçok parametreden etkilenebilmesi nedeniyle sonuçların güvenilirliğini arttırmak için, söz konusu parametrelerin sağlıklı ve kanser tanısı olan hasta gruplarında aynı zaman diliminde karşılaştırılarak yapılmasının daha kesin ve güvenilir sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Yine çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların toplam sayısı 129 olup, bunların 23'ünde (%17.9' unda) yüksek TSH değerleri mevcuttu. Hashimoto tiroiditi mevcut olan hastaların ortalama TSH değeri 5.581 mIU/L idi ve kanser tanısı alan Hashimoto tiroiditi hastalarımızın TSH değeri 2.146 kat daha yüksek bulunmuştu. Li Yu ve arkadaşları Hashimoto tiroiditi hastalarının ortalama TSH değerini 2.6 mIU/L olarak bulmuşlardır(118). Paparodis ve arkadaşları TSH artışıyla tiroid malignitesi

¹¹ 20-29 yaş aralığı için üst TSH: 3,5 mU/L
50-70 yaş aralığı için TSH: 4,5 mU/L
>70 yaş için TSH: 5,5 mU/L(132)

arasındaki anlamlı ilişkinin, Hashimoto tiroiditi başta olmak üzere otoimmün tiroidit tanısı alan hastalarda geçerli olmadığını ve TSH değeriyle bu hastalardaki malignite insidansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir(119). Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda bahsettiğimiz literatür verileriyle uyuşmamaktadır. Buna karşılık, Paparodis ve arkadaşları aynı insan popülasyonundan malignite tanısı olan ve olmayan Hashimoto hastalarından TSH değerleri çalışıp karşılaştırmışlardır. Bizim çalışmamızda karşılaştırma yapacak malignite tanısı olmayan Hashimoto tiroiditi hastalarının verileri mevcut olmayıp ve bu konuda daha önce yapılmış literatür çalışmalarında elde edilen ortalama TSH değerini karşılaştırma parametresi olarak kullandık. Verilerimizde kontrol grubu olmamasından kaynaklı bir biasın sonucumuzu etkileme olasılığının mevcut olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda UDTK' de görülen ortalama TSH değeri DTK'de görülen ortalama TSH değerinin yaklaşık 1.8 katı olup anlamlı olarak daha yüksekti. UDTK' yi oluşturan tümör alt tiplerine baktığımızda ise, anaplastik tiroid kanserlerinde bu değer ortalama 4.07 mIU/L ve metastatik tiroid kanserlerinde ise 1.22 mIU/L olarak belirtilmiş olup esas fark ortalama TSH değeri 10.07 mIU/L olan medüller tiroid kanserlerinden kaynaklanmaktadır. Medüller tiroid kanserlerinde TSH ortalamasının bu kadar yüksek olması, medüller tiroid kanserinin gelişiminde TSH etkisinin olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamıza dahil edilen DTK tanılı hastaların ortalama yaşı 48.6 olup MTK tanılı hastaların ise yaş ortalaması 49'du. Her iki grubun yaş ortalamasında anlamlı değişiklik olmayıp, TSH değerini etkileyen değişkenlerin en önemlilerinden biri olan yaş kaynaklı bias olasılığının olmadığını düşünmekteyiz. Fizyoloji ve histoloji bölümlerinde bahsettiğimiz gibi MTK esas olarak parafoliküler C hücrelerinden gelişmektedirler. Esas olarak vücuttaki kalsiyum ve fosfat metabolizmasına katkı sağlayan kalsitonin hormonu üretmektedirler ve follikül epitel hücresinin aksine TSH ile etkileşimlerinin olmadığı kabul edilmektedir. Dolayısıyla Medüller tiroid kanserlerinde TSH değerinin bu kadar yüksek olması ile medüller tiroid kanseri gelişimi arasında bir nedensellik bağlantısı beklenmez.

Ancak, Morillo-Bernal ve arkadaşları fare ve insan C hücreleri kullanarak yaptıkları çalışmada, tirotropin reseptörünün (TSH-R) hem messenger RNA (m-RNA) hem de protein düzeyinde tespit edildiğini göstermişlerdir. Söz konusu protein ekspresyonu hem normal hem de patolojik tiroid dokularında hem

immünhistokimyasal hem de immünofloresan yöntemlerle doğrulamıştır(120). Çalışmamızda MTK tanısı alan hastalarda yüksek TSH değerlerinin olması, C hücrelerinin TSH etkisiyle prolifer olup tıpkı follikül epitel hücrelerinde olduğu gibi artmış uyaran etkisiyle otonomi kazanıp, bu otonominin malignite gelişiminde etkili olabileceğini speküle edebilmek için Morillo-Bernal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer insan C hücreleriyle TSH etkileşimini ortaya koyabilecek daha çok çalışmanın yapılması bu teorisinin desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Ayrıca yaptığımız çalışmada, DTK tanılı hastaların sayısı 412 olup UDTK tanılı hastalarımızın ise sayısı 10'du. MTK tanılı hastalarımızın sayısı ise 6 olup, daha yüksek vaka sayılarında TSH değerlendirmesinin daha doğru sonuçlar verebilecektir. Çalışmamıza dahil edilen DTK tanılı hastaların ortalama yaşı 48.6, MTK tanılı hastaların ise yaş ortalaması 49'du. Her iki grubun yaş ortalamasında anlamlı değişiklik olmaması nedeniyle TSH değerini etkileyen değişkenlerin en önemlilerinden biri olan yaş kaynaklı bias olasılığının olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda TSH seviyesi arttıkça tümör multisentrisitesinde anlamlı olarak azalma olduğu izlenmiştir. Tarayabildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuda sonuç bildiren tek çalışma mevcut olup, 2014 yılında Ozemir ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada TSH ile tümör sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir(121). Çalışmamızda ilaveten TSH ile tümör sayısı arasındaki bu ilişkinin Hashimoto ve Graves tiroiditlerine eşlik eden malignitelere bulunmadığını saptadık. Hashimoto ve Graves tiroiditi tanılı hastaların birçoğunun takip ve tedavileri uzun süreler gerçekleştirildiğinden, tedaviler sonucu TSH değerlerinin düzenlenmesinin bu duruma katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayacak az sayıda araştırmadan biri olup, TSH ile tümör multisentrisitesi arasındaki ilişkinin irdelendiği daha ileri, çoklu merkez çalışmalar tarafından desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

TSH seviyesiyle tümör büyüklüğü arasındaki ilişki literatürde hakkında en fazla yayın bulunan konulardan biridir. Fiore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek TSH seviyelerinin başta tümör çapı olmak üzere tiroid kanserlerinin agresifliğini arttırdıklarını belirtmişlerdir(83). Shi ve arkadaşları ise 1810 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, TSH'nin tiroid malignitelerinin oluşumunda değil ama

oluştuktan sonra başta boyutu olmak üzere, gelişiminde pozitif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Shi ve arkadaşları bu çalışmada ayrıca, TSH'nin söz konusu etkilerinin 0.9 mIU/L altında minimal iken, 5.5 mIU/L üzerinde belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (122). Gerschpacher ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında TSH ile tümör boyutu arasında bir ilişki olmadığını ve tiroid kanseri hastalarında TSH'nin risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da TSH seviyesi ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Fakat diyabetik hastaları değerlendirdiğimizde, TSH düzeyleri arttıkça tümör boyutunun da arttığını bulduk. TSH'nin follikül epiteli üzerindeki büyüme hormon benzeri etkisi ile proliferasyona sebep olduğunu belirtmiştik. Bunun yanında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in follikül epiteli üzerinde TSH gibi proliferasyon etkisine sahip olabileceği gösterilmiştir. Follikül epitel ile yapılan hücre kültürlerinde, follikül epitel hücrelerinin IGF-1 reseptör sentezledikleri gösterilmiştir (123). Ayrıca IGF-1'in tiroisitler üzerindeki proliferasyon etkilerini araştıran çalışmalarda, tiroisitlerin TSH ve IGF-1 kombinasyonu ile sadece TSH etkisinden daha fazla büyüdüklerini göstermişlerdir (124). Diabet hastalarının çeşitli sebeplerle (artmış insülin direnci, endojen insülin kullanımı vb.) artmış insülin seviyelerine sahip olmaları nedeniyle, insülinin (IGF-1) reseptörleri üzerinden IGF-1 gibi etki göstererek TSH'nin proliferasyon etkisini arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tümör dokusu tek odakta (unifokal) ise (sağ lob-sol lob-isthmus); Anti-Tg ve Anti-TPO'nun ortalama değerlerini sırasıyla 67.26 ve 44.21 olarak bulduk. Tümör odağının birden fazla bölgede bulunduğu durumlarda ise; ortalama Anti-Tg ve Anti-TPO değerlerini sırasıyla 89.86 ve 188.18 olarak bulduk. Tiroid malignitesinin yerleştiği bölge sayısı arttıkça (multifokalite) tiroid otoantikörlerinin anlamlı derecede yükseldiğini saptadık. Yükselme Anti-TPO'da dramatik olarak daha net izlenmekteydi. Ancak tiroid otoantikörleriyle tümörün sayısı ve boyutu arasında ise anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda özellikle tiroid otoantikörleri yüksek olan ve tiroid kanser tanısı alan hastalarda geri kalan tiroid dokusunda malignite araştırma konusunda hassas olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca malignite izlenimi veren tiroid kitlelerine yüksek otoantikör seviyelerinin eşlik ettiği durumlarda, geri kalan tiroid dokusunun ultrasonografik takibe alınmasını tavsiye etmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızda elde edilen verilerde, tiroid kanseri tanılı hastalarda Anti-Tg arttıkça Anti-TPO' nun da anlamlı olarak 0.556 kat arttığını bulduk. Differansiye tiroid kanser tanılı hastalarda postoperatif tümör yükü takibi genelde Tg ve Anti-Tg ile yapılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen verilerde Anti-TPO' nun da tiroid kanseri tanılı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde olduğunu saptadık. Bu veriler tiroid kanserli hastaların postoperatif takiplerinde Anti-TPO'nun da kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Otoimmün tiroidit zeminine sahip olmayan malignite tanılı hastalarda Anti-Tg ve Anti-TPO seviyeleri sırasıyla, 26.55 ve 29.35 olarak daha düşük tespit edilmesi, bu antikörlerin tiroid kanserli tüm olgularda bir belirteç ve takip parametresi olarak kullanılmasını önermemizin önünde büyük bir engel oluşturmaktadır.

Tiroid otoantikörlerinin tiroisit hasarı sonucu açığa çıkan antijenlere cevap veren çoğunluğu Ig G ve küçük bir kısmının da Ig A kaynaklı olduğunu bilmekteyiz. Özellikle Tg de yaygın olarak bulunan majör T hücresi kaynaklı epitoplara, doku hasarına sebep olacak otoaktif T hücrelerine tutunabilmek için iyotlanmaya gereksinim duymaktadır(125). DTK tanılı olan hastalarda anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri 71.823 ve 71.932 olarak referans değerlerin üzerindeydi. Buna karşılık benzer tiroid zeminine sahip (tiroidit var ya da yok) benign ve malign tanılı hastalardan elde edilecek değerleri karşılaştıran bir çalışma ile daha doğru sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Latofa ve arkadaşları insan rekombinant TgAb-Fab kullanıp TgAb A B ve D bölgesini hedef aldıkları çalışmada, otoimmün tiroidite eşlik eden kanser tanılı hastalarda A bölgesinin diğer hastalardan daha fazla inhibe olduğunu ve Hashimoto tiroiditine eşlik eden kanser hastalarında B bölgesinin Grave'se eşlik edenlerden anlamlı olarak daha fazla inhibe olduğunu göstermişlerdir. Latofa ve arkadaşları yaptıkları bu çalışma ile, aslında tiroid kanserine eşlik eden hastalığa göre Anti-Tg tarafından inhibe edilen TGAb bölgelerinin değişken olduğunu göstermişlerdir.(127). Bu doğrultuda, otoimmün tiroidit zemininde gelişen malignitelerdeki otoantikör yüksekliğinin diğer hasta grubunda izlenememesinin, farklı bölgeleri hedef alacak antikörlerle yinelenmesinin daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda otoimmün tiroidit zemininde gelişen tiroid malignitelerinde anti-TPO'yu anti-Tg gibi anlamlı olarak yüksek bulduk. Buna karşılık tiroidit zemininden gelişmeyen malignitelerde ise, her iki antikor daha düşük değere sahiptiler. McLachan ve arkadaşları anti-TPO'nun Natural Killer(NK) hücrelerini kompleman aracılığıyla aktive ederek tiroid doku hasarına sebep olduklarını ve bu yüzden tiroidit için anti-Tg'ye göre daha sensitif olduklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, Anti-Tg'nin Tg rezervini yansıttığını ve bu sebeple DTK'de anti-TPO'ya kıyasla daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdir(125).

Biz, otoimmün tiroidit zemini olmayan malignitelerde anti-Tg değerlerinin, otoimmün tiroidit zemininde gelişenlere kıyasla daha düşük olmasının, laboratuarda kullanılan kitlerin farklı epitoplari inhibe etmesindeki zayıflıktan kaynaklı bir bias olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple anti-Tg için, non-otoimmün tiroidit tanımlı epitoplara özgül TgAb-Fab kullanılarak yapılan çalışmalarda daha net sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Araştırdığımız kadarıyla, anti-TPO için Latofa ve arkadaşlarının anti-Tg için gösterdiklerine benzer hasta gruplarıyla farklı epitoplari özleştiren bir çalışma bulamadık. Anti-Tpo'nun, hasta gruplarına özel tanımlanmış alt gruplarının olmaması ve tiroidit gelişimindeki rolleri yukarıda da bahsedildiği gibi ayrıntılı olarak tariflenmesi nedeniyle, hastalarımızda izlenen yüksekliğin maligniteden ziyade tiroidit kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Buna karşılık postoperatif ölçümlerle ortaya koyulabilecek istatistiksel olarak anlamlı değişimler halinde, Anti-TPO'nun da en azından tiroidit zemininde gelişen malignitelerde takip parametresi olarak Tg ve Anti-Tg'ye alternatif olarak kullanılabileceğini düşünülebilir.

Çalışmamızda DTK' de tümör odak sayısı minimum 1 ve maksimum 13 olarak bulunurken, UDTK'de tüm vakalarda tek odak vardı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan 405'inin PTK tanımlı olması sebebiye, PTK dışındaki diğer tümörlerde odak sayısında yeterli örnek sayısına ulaşılammamasından kaynaklanan bias olabileceğini düşünmekteyiz.

PTK tanımlı hastalar için, multifokalite önemli olup genel olarak kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde bu konuda yapılmış yakın tarihli çalışmalardan biri olan Gür ve arkadaşlarının yayınlarında, PTK tanımlı 305 hastanın

165 (%54,1)'inin multifokal ve geri kalan 140 (%45.9) hasta ise; unifokal odağa sahip olduğu gösterilmiştir (128). Biz çalışmamızda multifokal olanların yüzdesini %60,7 olarak daha yüksek saptadık. Multifokalitenin PTK açısından kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmekte olup, lenf nodu yayılımı, uzak metastaz gibi durumlar daha fazla görülebilmektedir(1). Bu yüzden multifokalite ile prezente olan PTK tanılı hastalarda tanı, tedavi ve takip aşamalarında daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Çalışmamızda erkeklerde en büyük tümör çapı ortalama olarak 19.94 mm iken, kadınlarda 14.25 mm'idir. Bu durumun nedenine yönelik yapılan araştırmalar incelendiğinde iki cinsiyet arasındaki en temel farklardan olan cinsiyet hormonlarının tiroid malignitesi gelişimi üzerindeki rolüne odaklandık. J. Zhang ve arkadaşları erkek ve dişi fareleri hem birbirleriyle hem de kastrasyon uygulayarak kendi içlerinde serum TSH seviyelerini de ölçüp referans aralıklar oluşturarak bu konudaki en geniş kapsamlı çalışmalardan birini yayınlamışlardır. Söz konusu çalışmada, testesteronun hem tümör supressor genleri baskılayarak hem de tümör proliferasyonunu uyaran genleri aktive ederek tümör gelişimini ve çapını arttırdıkları saptanmıştır. Ayrıca testesteronun tiroid malignitelerinde farklı genetik paternde (tümör baskılayıcı gen sentezini ve tümör bağışıklığını kemokinler aracılığı ile baskılayarak) temsil edildiğini de ortaya koymuşlardır(129).

Dolayısıyla çalışmamızdaki erkek ve kadınlar arasındaki tümör boyutlarındaki farkın sebeplerinden birisinin cinsiyet hormonları olabileceğini düşünmekteyiz. Testesteronun erkek hastalarda tiroid kanserlerinin daha büyük boyutlarda ve dolayısıyla daha kötü prognoza sahip olmasına sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Tiroid kanseri görülen hastalardan multinodülerite tanılı olanlarda nodül sayısını, toksik multinodüler guatr (TMNG) tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulduk. TSH' ın tiroid kanseri gelişiminde büyüme hormonu benzer etkisi düşünüldüğünde TMNG' de nodül sayısının daha az olması, baskılanmış TSH seviyesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda anti-TPO kadınlarda %33.3 oranında pozitifken, bu oran erkeklerde %8.8'di. Benzer şekilde otoimmün tiroidit oranı da kadınlarda %33.4 ve erkeklerde %18.8'di. Anti-Tg açısından ise iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark

mevcut değildi. Bu veriler yukarıda da bahsedildiği gibi anti-TPO' nun otoimmün tiroidit saptamada daha güvenilir bir belirteç olduğunu, anti-Tg'nin ise otoimmün tiroiditten bağımsız olarak tiroid maligniteleri için daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Tümör lokalizasyonu incelendiğinde, çalışmamızda hastalarımızın 191 (%45.9) tanesinde tiroid malignitesini sağ lob yerleşimli, 156 hastamızda (%37.5) sol lob yerleşimli, 55 hastamızda (%13.2) bilobüle yerleşimli ve 19 hastamızda (%4.6) ise istmus yerleşimli olarak bulduk. Çalışmamızda tiroid tümörlerinin en sık sağ lobda lokalize olduğunu saptadık.

Ying ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tiroid lob boyutlarının baskın el kullanımı ve özefagusun anatomik yerleşiminden önemli ölçüde etkilendiğini ve sağ elini kullanan kişiler ve özefagusun merkezi hatta yerleştiği kişiler başta olmak üzere sağ tiroid lobunun sol lobdan anlamlı olarak daha büyük olduğunu ortaya koymuşlardır(130).

Gessl ve arkadaşları 1277 tiroid karsinoma tanılı hastayı ultrasonografi kullanarak yaptıkları çalışmada, karsinomların %55.2' sinin sağ lobdan ve %44.9' unun ise sol lobdan kaynaklandığını göstermişlerdir. Ayrıca sağlıklı gruptan kişileri de çalışmalarına dahil ederek elde ettikleri sonuçlarda sağ lobun sol lobdan anlamlı olarak daha büyük boyutlarda olduklarını tespit etmişlerdir(131). Biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tiroid malignitelerini en sık sağ yerleşimli olarak bulduk. Tiroid malignitelerinin tiroid dokusu zemininde gelişmesi ve daha büyük tiroid dokusunun tiroid malignitesi gelişmesine kaynaklık edecek daha fazla sayıda hücreye olanak vermesinin bu sonuçtan sorumlu olduğunu düşünülmektedir. Çalışmamızda söz konusu hastaların tiroid lob boyutlarına erişilememiş olup, tiroid lob boyutlarının da değişken olarak yer aldığı bir çalışmada bu hipotezin daha kesin bir şekilde ortaya konulup desteklenebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca isthmusda tümör yerleşimi mevcut olan 19 hastanın 11 tanesinde sağ ya da sol lobda da tümör bulunduğunu tespit ettik. Trakeya yakın yerleşim gösteren isthmusun, olası malignitelere agresif seyir göstereceği de göz önüne alınarak, istmus odağı için dikkat edilmesi gerektiğini ve isthmusda odak tespit

edilen vakalarda da geri kalan tiroid dokusunun, özellikle ultrasonografi ile detaylı taranması ve yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



6.SONUÇLAR

Çalışmamızda 2009-2019 yılları arasında eksizyonel biopsi ile patolojik olarak kesinleşmiş tiroid malignitesi tanı alan vakalar incelenerek, tiroid karsinoma tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri araştırılmıştır. Söz konusu çalışmayı yaparken literatürü, bu konu ile ilgili hem daha önce yapılmış benzer retrospektif çalışmaları hem de in-vitro ortamlarda yapılmış olan çalışmaları dahil edecek şekilde geniş bir şekilde inceledik. Böylece sonuçlarımızı sadece literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarıyla değil, aynı zamanda preklinik çalışmalardan elde ettiğimiz verilerle de neden-sonuç ilişkisi içerisinde inceleme ve tartışma fırsatı bulduk. Çalışmamızdan elde ettiğimiz literatür ile uyuşmakta olan sonuçları 12 madde altında aşağıda sıraladık.

1.Tiroid kanserleri kadın cinsiyette erkeklere göre anlamlı olarak daha sık izlendiği bulunmuştur.

2.Her iki cinsiyette de en sık görülen kanserler DTK olup, bunların içinde de aynı şekilde PTK' nin en sık görüldüğü bulunmuştur.

3.Tiroid kanserlerinin en sık görüldüğü yaş aralığının 4.-5. dekad arası olduğu belirlenmiştir.

4.Tiroid kanserine sahip olan hastaların ortalama TSH düzeyinin, sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak arttığını bulduk.

5.Tiroid kanseri tanılı hastaların çoğunlukla normal aralıkta T3 ve T4 değerlerine sahip olduğunu saptadık.

6.UDTK'de görülen ortalama TSH değeri, DTK' de görülen ortalama değerinin yaklaşık 1.5 katı kadar bulunmuştur.

7.Diyabet tanısı mevcut olan hastalarda TSH seviyesi ile tümör boyutlarındaki artış arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

8.Tiroid tümörlerinin odak sayısı arttıkça otoantikörlerin de anlamlı olarak yükseldiğini saptadık.

9.Erkeklerde görülen tiroid kanser boyutları kadınlarda görülen tiroid kanserlerinden daha yüksek bulunmuştur.

10.Anti-Tg'nin otoimmün tiroidit tanısından bağımsız olarak tiroid maligniteleri için önemli bir parametre olarak saptanırken, benzer ilişki anti-TPO'da izlenmemiştir.

11.Tiroid malignitelerinin sağ lobda, tiroid bezinin geri kalan bölümlerinden daha sık yerleştiği saptanmıştır.

12.İstmusda yerleşen tümör odaklarının varlığında, tiroid bezinin geri kalan kısımlarında başka bir odak bulunma ihtimalinin, izole istmus tümöründen daha olası olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların ortalama TSH değerini 5.81 mU/L olarak bulduk. Bu değer literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarından yaklaşık 1.5 kat kadar daha yüksekti. Literatürde Hashimoto tiroiditi tanılı olan tiroid malignitesi hastalarında anlamlı bir değişiklik olmadığı lehine yayınlar çoğunluktadır. Bizim verilerimiz ise, daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda ortalama değerin üzerindeydi. Buna karşılık Hashimoto tiroiditi tanılı olup da malignite tanısı olmayan hastalardan oluşan bir kontrol grubumuz bulunmaması nedeniyle elde ettiğimiz sonucun daha büyük ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MTK tanısı olan hastalara eşlik eden TSH değerlerinin diğer tümör ortalamalarından daha yüksek olduğunu bulduk. Parafoliküler-C hücrelerin TSH uyarına cevap verdiğini gösteren prelinik çalışmaların bizim sonuçlarımızı desteklediğini ve MTK gelişiminde TSH'nın önemli daha geniş hastala sayılarından oluşan serilerde yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tiroid kanserlerine eşlik eden anti-Tg değerlerinin kanser tanı ve takibinde, tiroidit başta olmak üzere tiroid hastalıklarına göre tanımlanacak farklı Tg bölgelerinin hedefleyen antikör alt tiplerinin tespit edilip klinikte kullanılmaya başlamasıyla beraber, daha efektif kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Byrd D, Clark OH, Daniels GH, et al. Thyroid carcinoma. JNCCN J. Natl Compr Cancer Netw. 2007;5(6):568–621.
2. Cabanillas ME, Mc Fadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet [Internet]. 2016;388(10061):2783–95. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
3. Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson JL. HARRISON’S Principles of Internal Medicine. 2013. 2243 p.
4. Ali Tam, Kaya C, Balkan F, Kılıç M, Ersoy R, Çakır B. Nódulos tiroidianos e câncer de tiroide na doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(9):933–8.
5. Xiao Y, Zhou Q, Xu Y, Yuan SL, Liu QA. Positive thyroid antibodies and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2019;11(3):234–42.
6. Khatawkar A, Awati S. Thyroid gland – Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. Http://IaimjournalCom/Wp-Content/Uploads/2015/09/Iaim_2015_0209_28Pdf. 2015;2(9):165–71.

7. Center TCTSHR. Throid History Timeline. 2016.
8. Vesalius A. De corporis humani fabrica libri septem. Historical Anatomies on the Web. 1543. p. 151.
9. Niazi A, Irfan A, Kalra S, Islam A. Thyroidology over the ages. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15(6):121.
10. Rolleston HD. The endocrine glands with an historical review. Oxford University Press. 1936;142.
11. Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goître. Ann Chim Phys. 1820;49–59.
12. TW K. Observations in the Thyroid gland. Guys Hosp Rep. 1836;1(429):46.
13. Graves RJ. Graves Disease. London Med Surg. 1835;(7):516.
14. Lancaster MV. A History of Endocrinology. MTP Press. 1982. 289–96 p.
15. Edward C. Kendall. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: Its chemical structure and physiological activity. Trans Assoc Am Physicians. 1915;30(420):9.
16. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. Int J Otolaryngol Head & Neck Surg. 2018;07(04):160–88.
17. Mario De Felice RDL. Chapter 2 Thyroid Development. In: Clinical Management of Thyroid DiseaseNo Title. 2009. p. 7–18.
18. Hubert J. Wolfe, Ronald A. Delellis, Edward F. Voelkel, Armen H. Tashjian J. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland: A correlation of morphology with peptide content. J Clin Endocrinol Metab. 41(6):1076–81.
19. Yolanda C Oertel JEO. Thyroid cytology and histology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 14(4):541–57.

20. Yolanda C Oertel JEO. Thyroid cytology and histology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2000;14(4):541–57.
21. Machado-Santos C, Teixeira MJ, Sales A, Abidu-Figueiredo M. Estudo histológico e imuno-histoquímico da glândula tireoide do jacaré do papo-amarelo (Caiman latirostris). Acta Sci - Biol Sci. 2013;35(4):585–9.
22. Kaplan Arıncı AE. ANATOMİ. 1995. 219 p.
23. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl AWMM. GRAY’S Anatomy. 2000. 176 p.
24. NETTER FH. Netter Atlas of Human Anatomy International Edition, 7th Edition. 2018. 672 p. Güneş Tıp Kitapevi.
25. YÜCEL Ahmet, Hilmi . DERE Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Akademisyen Kitapevi, 2018.
26. Hall JE. GUYTON ve HALL Tıbbi Fizyoloji. 2017. Güneş Tıp Kitapevi
27. Scott Boitano, Kim E. Barrett SMB. GANONG’un Tıbbi Fizyolojisi. 2015. Nobel Kitapevi
28. Untch BR, Olson JA. Anaplastic Thyroid Carcinoma, Thyroid Lymphoma, and Metastasis to Thyroid. Surg Oncol Clin N Am. 2006;15(3):661–79.
29. Profession H, Issues E, Medicine IN, Medicine G, Diseases G, Ducts B, et al. Cecil Textbook of Medicine Vol. 1 & 2. 2000;
30. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results. 2020.
31. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. Cancer Res. 2014;74(11):2913–21.
32. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: A true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the french thyroid cancer committee. Thyroid. 2004;14(12):1056–60.

33. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51.
34. Davies L, Welch HG. in the United States , 1973-2002. 2015;295(18).
35. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1072–7.
36. Der G. Sex differences in occupation may affect height associations [6]. Vol. 325, *British Medical Journal*. 2002. 903–904 p.
37. Yoshio Hiasa, Hiroto Nishioka SN. Immunohistochemical Analysis of Estrogen Receptors in 313 Paraffin Section Cases of Human Thyroid Tissue. *Oncology*. 1993;50:132–6.
38. Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, Castellví J, Vermiglio F, Mesa J. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2016;5(4):224–30.
39. Shore RE. Issues and Epidemiological Evidence Regarding Radiation-Induced Thyroid Cancer Risk Estimates of Thyroid Cancer From External Radiation Exposure. *Radiat Res* [Internet]. 1992;131:98–111. Available from: www.jstor.org
40. Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice JD, Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: A population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer*. 2003;106(4):580–7.
41. Gilbert ES, Huang L, Bouville A, Berg CD, Ron E. I Doses from Nevada Atmospheric Nuclear Bomb Tests: An Update. *Radiat Res*. 2010;173(5):659–64.
42. Becker D, Sevilla MD. The Chemical Consequences of Radiation Damage to DNA [Internet]. Vol. 17, *DNA and Chromatin Damage Caused by Radiation*. Academic Press, INC.; 1993. 121–180 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-035417-7.50006-4>

43. Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after chernobyl and at present. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):748–62.
44. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer*. 2004;90(11):2219–24.
45. Jargin S V. Chernobyl-related thyroid cancer. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2018;33(4):429–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0391-y>
46. Tavarelli M, Russo M, Terranova R, Scollo C, Spadaro A, Sapuppo G, et al. Familial non-medullary thyroid cancer represents an independent risk factor for increased cancer aggressiveness: A retrospective analysis of 74 families. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(August):1–7.
47. Leux C, Guénel P. Facteurs de risque des cancers et nodules thyroïdiens: Effet des polluants chimiques de l'environnement et risques professionnels. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(5):359–67.
48. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of sicily. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1575–83.
49. J. Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser JLJ. *HARRISON'S Principles of Internal Medicine*. 2013. 2246 p.
50. Tufano RP, Teixeira G V., Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2012;91(5):274–86.
51. Carta C, Moretti S, Passeri L, Barbi F, Avenia N, Cavaliere A, et al. Genotyping of an Italian papillary thyroid carcinoma cohort revealed high prevalence of BRAF mutations, absence of RAS mutations and allowed the detection of a new mutation of BRAF oncoprotein (BRAFFV599Ins). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(1):105–9.

52. Pak K, SunghwanSuh, Kim SJ, In-Joo Kim. Prognostic Value of Genetic Mutations in Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2015;25(1).
53. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS Mutations in Thyroid Cancer. *Oncologist*. 2013;18(8):926–32.
54. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(10):569–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.142>
55. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(7):697–706.
56. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2318–26.
57. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TWJ, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):529–35.
58. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T301–13.
59. Saavedra HI, Knauf JA, Shirokawa JM, Wang J, Ouyang B, Elisei R, et al. The RAS oncogene induces genomic instability in thyroid PCCL3 cells via the MAPK pathway. *Oncogene*. 2000;19(34):3948–54.
60. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(1):71–7.
61. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR γ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3947–52.
62. Di Magliano MP, Di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell

- differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(24):13144–9.
63. Mascia A, Nitsch L, Di Lauro R, Zannini M. Hormonal control of the transcription factor Pax8 and its role in the regulation of thyroglobulin gene expression in thyroid cells. *J Endocrinol*. 2002;172(1):163–76.
 64. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR- γ 3 fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014;10(10):616–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.115>
 65. Landsvater RM, Jansen RPM, Hofstra RMW, Buys CHCM, Lips CJM, Ploos Van Amstel HK. Mutation analysis of the RET proto-oncogene in dutch families with MEN 2A, MEN 2B and FMTC: Two novel mutations and one de novo mutation for MEN 2A. *Hum Genet*. 1996;97(1):11–4.
 66. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4–5):441–67.
 67. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):367–75.
 68. Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PMF, Seamons R, Calderon FRO, Wittwer CT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: Repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009;30(4):548–56.
 69. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.
 70. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: Targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(5):361–70.
 71. Guerra A, Sapio MR, Marotta V, Campanile E, Moretti MI, Deandrea M, et al. Prevalence of RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid nodules and its clinical application. *Endocr J*. 2011;58(1):31–8.
 72. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-albright LA, Skolnick MH. Systematic

- population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(21):1600–8.
73. Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen JL, Rybicki LA, et al. A clinical scoring system for selection of patients for pten mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2011;88(1):42–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.013>
 74. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA, Ni Y, Milas M, Eng C. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with cowden and cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2011;96(12):2063–71.
 75. Barber JCK. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients [5]. *J Med Genet.* 1992;29(1):70.
 76. Hizawa K, Iida M, Aoyagi K, Yao T, Fujishima M. Thyroid neoplasia and familial adenomatous polyposis/Gardner's syndrome. *J Gastroenterol.* 1997;32(2):196–9.
 77. Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: Screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg.* 2007;31(5):924–33.
 78. Vidinov K, Nikolova D. Familial Papillary Thyroid Carcinoma (FPTC): a Retrospective Analysis in a Sample of the Bulgarian Population for a 10-Year Period. *Endocr Pathol* [Internet]. 2017;28(1):54–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-016-9456-1>
 79. Ríos A, Rodríguez JM, Navas D, Cepero A, Torregrosa NM, Balsalobre MD, et al. Family Screening in Familial Papillary Carcinoma: The Early Detection of Thyroid Disease. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(8):2564–70.
 80. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: A comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res* [Internet]. 2015;8(1):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13044-015-0020-8>
 81. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, et al. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: A single-institution

- study. *Cancer*. 2011;117(19):4390–5.
82. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. 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. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1251–60.
 83. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: Results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):231–9.
 84. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: Tumoricidal versus tumorigenesis of immunity. *Cell Biochem Biophys*. 2009;55(2):55–79.
 85. Herle AJ, Rich P, Ljung BME. The thyroid nodule. *Ann Intern Med*. 1982;96(2):221–32.
 86. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;2(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>
 87. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–214.
 88. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3411–7.
 89. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Frittitta L, Vigneri R. Obesity and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(1):1–7.
 90. Almquist M, Johansen D, Björge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control*. 2011;22(5):743–51.

91. Morris LGT, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: The influence of access to care. *Thyroid*. 2013;23(7):885–91.
92. Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K. *Sabiston Textbook of Surgery*. 2004. 944 p.
93. S.Fauci A, L.Kasper D, L.Longo D, Loscalzo J, Braunwald E, L.Hauser S, et al. *HARRISON'S Principles of Internal Medicine*. 2013. 2247 p.
94. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg*. 2008;32(7):1253–63.
95. Brunciardi FC, K.Andersen D, R.Biliar T, L.Dunn D, G.Hunter J, S.Kao L, et al. *SCHWARTZ'S Principles of Surgery*. 2019. 1407 p.
96. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787–803.
97. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch*. 2003;442(1):71–6.
98. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):5–11.
99. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, Tincani AJ, Mazeto GMFS, Maciel LMZ. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: Recomendações do departamento de tireoide da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):667–700.
100. Ball DW. Medullary Thyroid Cancer: Monitoring and Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):823–37.
101. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et

- al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639–46.
102. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma: Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;103(7):1330–5.
103. Remick SC, Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J. Anaplastic thyroid cancer: A review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011;2011.
104. Subbiah V, Cabanillas ME, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Keam B, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7–13.
105. Myung S, Lee CW, Lee J, Kim J, Kim HS. Risk Factors for Thyroid Cancer : A Hospital-Based Case-Control Study in Korean Adults. 2017;49(1):70–8.
106. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525–31.
107. Lin HW, Bhattacharyya N. Clinical behavior of follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Presentation and survival. *Laryngoscope*. 2010;120(4):712–6.
108. Ghossein R. Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):683–91.
109. Daniels GH. What if many follicular variant papillary thyroid carcinomas are not malignant? A review of follicular variant papillary thyroid carcinoma and a proposal for a new classification. *Endocr Pract*. 2011;17(5):768–87.
110. Orosco RK, Hussain T, Brumund KT, Oh DK, Chang DC, Bouvet M. Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the surveillance, epidemiology, and end results database. *Thyroid*. 2015;25(1):125–32.

111. Haymart MR. Understanding the Relationship Between Age and Thyroid Cancer. *Oncologist*. 2009;14(3):216–21.
112. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids*. 2007;72(2):180–7.
113. B. Mulyadi P. Clinical Pathology and *Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik*. J Indones [Internet]. 2006;21(3):261–5. Available from: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
114. Rick Alteri M, Mamta Kalidas M, Cynthia Ogoro, RN, BSN O. Tests for Thyroid Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging.html>. 2019.
115. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(FEB):1–23.
116. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4295–301.
117. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 1999;9(11):1105–9.
118. Li Y, Chen DN, Cui J, Xin Z, Yang GR, Niu MJ, et al. Using Hashimoto thyroiditis as gold standard to determine the upper limit value of thyroid stimulating hormone in a Chinese cohort. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):2–7.
119. Rodis D Paparodis , Dimitra Bantouna , Evangelos Karvounis , Shahnawaz Imam JCJ. Higher TSH is not associated with thyroid cancer risk in the presence of thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7).
120. Morillo-Bernal J, Fernández-Santos JM, Utrilla JC, De Miguel M, García-

- Marín R, Martín-Lacave I. Functional expression of the thyrotropin receptor in C cells: New insights into their involvement in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J Anat.* 2009;215(2):150–8.
121. Ozemir IA, Gurbuz B, Bayraktar B, Aslan S, Başkent A, Yalman H, et al. The Effect of Thyroid-Stimulating Hormone on Tumor Size in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Indian J Surg.* 2015;77:967–70.
 122. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, et al. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: Results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocr J.* 2012;59(11):973–80.
 123. Dumont JE, Maenhaut C, Pirson I, Baptist M, Roger PP. Growth factors controlling the thyroid gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1991;5(4):727–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-351X\(10\)80012-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-351X(10)80012-6)
 124. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer risk: Literature review. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012(Table 1):20–3.
 125. Mclachlan SM, Rapoport B. Tg Antibodies versus TPO Antibodies: Properties, Prevalence, and Fluctuations. *Thyroid.* 2004;14(7):510–21.
 126. Glynne A, Thomson JA. Serum immunoglobulin levels in thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 1972;12(1):71–8.
 127. Latrofa F, Ricci D, Grasso L, Vitti P, Masserini L, Basolo F, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):591–6.
 128. Gur EO, Karaisli S, Hacıyanli S, Kamer E, Genc H, Atahan K, et al. Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surg* [Internet]. 2019;42(1):297–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.05.004>
 129. Zhang LJ, Xiong Y, Nilubol N, He1 M, Bommarreddi S, Xuguang, et al.

Testosterone regulates thyroid cancer progression by modifying tumor suppressor-genes and tumor immunity. Oxford Univ Press. 2015;36(4):420–8.

130. Ying M, Yung DMC. Asymmetry of thyroid lobe volume in normal Chinese subjects: Association with handedness and position of esophagus. Anat Rec. 2009;292(2):169–74.
131. Gessl A, Raber W, Staudenherz A, Becherer A, Koperek O, Hofmann A. Higher frequency of thyroid tumors in the right lobe. Endocr Pathol. 2010;21(3):186–9.
132. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği TÇG. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. 2017.

ÖZGEÇMİŞ

17 Aralık 1989’da Diyarbakır’da dünyaya geldi. İlkokulu eğitimini Özel Diken ilkokulunda tamamladı. Ortaokul eğitimini Ali Emri Orta okulunda tamamladı. 2004 yılında Diyarbakır Anadolu Lisesi’ne başlayıp 2007 yılında mezun oldu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 2007 yılında tıp eğitimine başladı. 2014 yılında Tıp Fakültesi’nden mezun oldu. Haziran 2016 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında İç Hastalıkları asistanı olarak çalışmaya başladı. Halen İç Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.

