

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**3.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**  
**KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Rafet Yiğitbaşı**

**HASHIMOTO TİROİDİTİNİN**  
**PAPİLLER TİROİD KANSERİ PROGNOSTİK GÖSTERGELERİ**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Özlem Okur**

**İstanbul 2008**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca uygun eğitim olanakları sağlayan, ilgi ve desteklerini gördüğüm, mesleki gelişmemde çok değerli katkıları bulunan, örnek aldığım çok değerli hocam Doç. Dr. M.Rafet Yiğitbaşı'na,

Asistanlığım süresince örnek davranışlarıyla, insanlığıyla, disiplinli çalışmalarıyla kendisinden çok şey öğrendiğim, fazlasıyla hoşgörülü ve anlayışlı klinik şef yardımcımız Op.Dr.Haydar Yalman'a,

Eğitimimde ve cerrahi becerilerimin oluşmasında büyük katkıları olan, sıkıntılı anlarımda desteklerini gördüğüm, Op.Dr. Durmuş Ali Eren, Op.Dr.Hakan Baysal, Op.Dr.Fatih Büyüker, Op.Dr.Salih Tosun'a,

Asistanlık eğitimim boyunca daima desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmalarına büyük katkıda bulunan Op.Dr.Özgür Ekinci'ye, Hoşgörü ve yakın ilgisini gördüğüm, mesai saatleri dışına taşan çalışmalarıyla tezime katkıda bulunan patolog Dr.Ebru Zemheri'ye,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım asistan arkadaşlarım Dr.Süleyman Orman, Dr.Hasan Abuoğlu, Dr.Tolga Canbak, Dr.Bülent Gürbüz, Dr.Çağrı Bilgiç, Dr.Sinan Arslan, Dr.Salih Bölük'e,

Servis, ameliyathane hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca bana her zaman özveri ile destek olan aileme, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Özlem Okur

## **KISALTMALAR (alfabetik sıraya göre)**

ATK : Anaplastik tiroid kanseri

DIT : Diiyodotirozin

FTK : Foliküler tiroid kanseri

FT3 : Free T3, serbest T3

FT4 : Free T4, serbest T4

HT : Hashimoto tiroiditi

İİAB : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

MEN : Multipl endokrin neoplazi

MIT : Monoiyodotirozin

MTK : Medüller tiroid kanseri

PTK : Papiller tiroid kanseri

SGT : Subakut granulomatoz tiroidit

SLT : Subakut lenfositik tiroidit

TBG : Tiroksin bağlayıcı globulin

Tg : Tiroglobulin

TPO : Tiroid peroksidaz

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH : Tiroid uyarıcı hormon, tiroid stimulan hormon

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tetraiyodotirozin

TT3 : Total T3

TT4 : Total T4

## ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil 1: Tiroid bezi arter ve venleri

Şekil 2: Olguların Hashimoto dağılımları

Şekil 3: Olguların kapsül invazyonuna göre dağılımları

Tablo 1: Diferansiye tiroid kanserlerinde nodal ve uzak metastaz

Tablo 2: Tiroksin bağlayıcı proteinin serum düzeyini etkileyen faktörler

Tablo 3: Hashimoto tiroiditi sınıflaması

Tablo 4: Tiroid onkogenezinde rol alan tümör supresör genler ve onkogenler

Tablo 5: Dünya Sağlık Örgütü tiroid kanseri sınıflaması

Tablo 6: Olguların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Tablo 7: Hashimoto durumuna göre kapsül invazyonu değerlendirilmesi

Tablo 8: Hashimoto durumuna göre tiroid dışı metastaz değerlendirilmesi

Tablo 9: Hashimoto durumuna göre tümör çapı değerlendirilmesi

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Genellikle yavaş seyirlidir ve prognozu iyidir. Eğer uygun bir şekilde tedavi edilirse normal yaşam beklentisi elde edilir. Bu çalışmada amaç, Hashimoto tiroiditinin(HT) papiller tiroid kanseri(PTK) prognozu üzerine olan etkisini araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2001-2007 yılları arasında tiroidektomi ameliyatı olan hastalar taranmıştır. Bu hastalardan papiller tiroid kanseri olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. PTK'lı hastalarda non-tümoral alanda Hashimoto tiroiditi olup olmadığı incelenmiştir. İstatistikler için, NCSS 2007& PASS 2008 statistical software(Utah,USA) programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** 105 papiller tiroid kanserli hastanın 29(%27.6)'unda Hashimoto tiroiditi saptanmıştır. Yine 29(%27.6)'unda tiroid kapsül invazyonu gözlenmiştir. 10(%9.5) hastada ise tiroid dışı metastaz tesbit edilmiştir. Hashimoto tiroiditi varlığı ile tiroid kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptanmıştır( $p<0.01$ ). HT varlığı ile tiroid dışı metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). HT varlığı ile tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Papiller tiroid kanserli hastalarda tümör dışı alanda Hashimoto tiroiditi var ise daha az oranda tiroid kapsül invazyonu görülmektedir. Bu da iyi bir prognostik göstergedir ve papiller tiroid kanserli hastalarda agresif cerrahi tedaviden çok, sınırlı cerrahi tedaviyi destekleyen bir bulgudur.

## SUMMARY

**Background:** Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. They are slowly progressing and generally have a favorable prognosis. These cancers are compatible with normal life expectancy if treated properly. The purpose of this study is to determine the relationship between Hashimoto's thyroiditis (HT) and papillary thyroid cancer (PTC) prognosis at our institution.

**Material and Method:** In this study, patients who had thyroidectomy operation between 2001-2007 in Göztepe Education and Research Hospital were examined. Patients who had papillary thyroid carcinoma were included in this study. These patients were examined whether they had HT in non-tumoral tissue or not. Data from these patients were statistically analyzed using NCSS 2007 & PASS 2008 statistical software (Utah, USA).

**Results:** 105 patients had papillary thyroid cancer. Of these, 29 (27.6%) patient had Hashimoto's thyroiditis. 29 (27.6%) patient had thyroid capsular invasion and 10 (9.5%) patient had metastases. Statistically significant inverse relationship between HT and papillary thyroid capsular invasion was found ( $p < 0.01$ ). The relationship between HT and metastases was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The relationship between HT and tumor size was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** These data demonstrate that PTC patients who had HT in non-tumoral tissue had thyroideal capsular invasion to a lesser extent. This is a good prognostic indicator and supports limited surgical strategy rather than aggressive surgical treatment in patients with PTC.

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	
2.1. TARİHÇE .....	2
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	2
2.3. HİSTOLOJİ.....	3
2.4. ANATOMİ.....	4
2.5. FİZYOLOJİ.....	11
2.6. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ.....	14
2.7. TANI YÖNTEMLERİ	
2.7.1. Direkt grafi.....	17
2.7.2. Ultrasonografi.....	18
2.7.3. Renkli Doppler USG.....	19
2.7.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	19
2.7.5. MR.....	19
2.7.6. Tiroid Sintigrafisi.....	20
2.7.7. İİAB.....	21
2.8. TİROİDİTLER.....	23
2.8.1. Akut tiroiditler.....	23
2.8.2. Subakut tiroiditer.....	23
2.8.3. Kronik tiroiditler: <b>1.Hashimoto Tiroiditi</b> .....	24
<b>2.Riedel Tiroiditi</b> .....	28
2.9. HASHİMOTO TİROİDİTİ VE PAPİLLER TİROİD KANSERİ İLİŞKİSİ.....	29
2.10. TİROİD ONKOGENEZİ.....	31
2.11. TİROİD KANSERLERİ .....	36
2.11.1 Diferansiyel tiroid kanserleri: <b>A-Papiller tiroid kanseri</b> .....	42
<b>B-Foliküler tiroid kanseri</b> .....	44
2.11.2 Hürttle hücreli karsinom.....	45
2.11.3 Medüller tiroid karsinomu.....	46
2.11.4 Anaplastik karsinom.....	46
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	48
<b>4. BULGULAR</b> .....	49
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	54
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	58
<b>7. REFERANSLAR</b> .....	59

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezine ait hastalıklar günümüzde çok sık karşılaştığımız sorunların başında gelir. Tiroid hastalıkları : ötiroid(basit, endemik, non-toksik) guatr, tiroid nodülleri, hipertiroidizm, hipotiroidizm, tiroidit ve tiroid kanserleri olmak üzere geniş bir hastalık grubundan oluşur. Tiroid hormonu sentezlenmesi ve salgılanması aşamasındaki herhangi bir problem bu hastalıkların nedeni olabilir<sup>1</sup>.

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Tüm kanserler içinde tiroid kanseri %1 den az bir bölümü oluşturur<sup>2,3</sup>. Genellikle yavaş bir seyir gösterdiklerinden prognoz iyidir ve eğer uygun bir şekilde tedavi edilirse normal yaşam beklentisi elde edilir<sup>1</sup>.

Tiroid kanseri risk faktörleri çok çeşitlidir. Yaş, cinsiyet, tiroid bezinde soliter veya dominant bir nodül olup olmaması, etnik köken, boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması, aile öyküsü, diyetle iyot eksikliği, daha önce var olan tiroid hastalıkları( koloidal nodüler guatr, Graves Hastalığı, Hashimoto tiroiditi) gibi çeşitli faktörler tiroid kanseri gelişmesinde rol oynayabilir<sup>1,4</sup>.

Haşimoto tiroiditi ile diferansiye tiroid kanserleri; özellikle papiller tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğu çeşitli klinikler tarafından gösterilmiştir ve yapılan çalışmalarda Haşimoto tiroiditli hastaların papiller tiroid kanserine yakalanma insidansının normal popülasyona göre üç kat daha fazla olduğu görülmüştür<sup>5,6,7,8</sup>.

Bizim çalışmamızdaki amacımız papiller tiroid kanserli hastaların prognozunda Haşimoto tiroiditinin rolünü kendi olgularımız üzerinde araştırmaktır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.TARİHÇE**

Tiroid glandının büyümesi; yani guatr (Latince: guttur) MÖ 2700 yılından itibaren bilinmesine rağmen tiroid glandının farkedilmesi rönesans döneminde olmuştur. 1619 yılında Hieronymus Fabricius ab Aquapendente guatrın tiroid bezinin büyümesinden kaynaklandığını bulmuştur. Bununla birlikte 1656 yılında tiroid glandı adı (Yunanca : thyroeides, kalkan şekilli) Thomas Wharton'a atfedilmiştir<sup>9</sup>.

İlk tiroid cerrahisi 1170 yılında Roger Frugardi tarafından yapılmıştır ve mortalitesi oldukça yüksektir(≥%40). 19 yy. ikinci yarısında genel anestezi, antisepsi ve hemostazda gelişmelerin sağlanmasıyla tiroid cerrahisinin mortalitesi ve morbiditesi belirgin ölçüde azalmıştır. Başarılı tiroid cerrahları Emil Kocher(1841-1917) ve Theodor Billroth(1829-1899) binlerce tiroid ameliyatını başarıyla tamamlamışlardır<sup>9</sup>.

### **2.2.EMBRYOLOJİ**

Tiroid bezi, üçüncü gebelik haftasının sonunda birinci farengeal boşluk düzeyinde, farenks tabanında epitelyal bir kalınlaşma olarak belirir. Dilin tabanında foramen cecum etrafından kaynağını alır. Tiroid bezi, hyoid kemiği ve larenksi oluşturacak olan yapıların önünde kaudale doğru ilerler. Bu iniş sırasında foramen cecum'a epitel döşeli tübüler yapı olan tiroglossal duktus ile bağlı kalır. Duktus genellikle gestasyonun beşinci haftasında ortasından kopar. İnsanların %50'sinde duktusun distalini piramidal lob takip edebilir<sup>9,10</sup>.

Gestasyonun sekizinci haftasında tiroid bezinin içinde görülmeye başlanan foliküllerin sayısı dördüncü aya kadar artar. Kolloid oluşumu onbirinci haftadan itibaren başlar. Epitelyal yapılar bir çift lateral genişleme halinde dördüncü ve beşinci brankial poşların ventral kısımlarından gelişirler. Ultimobrankial cisim olarak bilinen bu yapı tiroid bezi içinde kaybolur fakat kalsitonin üreten parafoliküler C hücreleri sebat eder. Kalsitonin üreten hücrelerin ana kaynağı nöral krest hücreleridir. Bu hücreler nöral krestten ultimobrankial cisimciğe göç ettikten sonra tiroid bezinin bir parçası haline gelirler<sup>9,10</sup>.

### **2.3.HİSTOLOJİ**

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır.Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur.Bu lobülasyonlardan her biri,tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur.Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır.Erişkin tiroid yaklaşık  $3 \times 10^6$  follikül içerir.Her bir follikül,içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur.Follikül hücrelerine tiroisit adı da verilir.

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır.Bunlar;hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir.Bu hücrelere aynı zamanda A,B ve C hücreleri adı da verilmektedir.A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır.B hücresi

(Askanazy hücresi,onkosit,Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır,TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir.APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır<sup>11</sup>.

## 2.4.ANATOMİ

Tiroid bezi tipik olarak iki lob, arada bir istmus ve üstte bir piramidal lobdan oluşur. Loblardan biri, genellikle sağ, diğerinden küçük olabilir. Tiroid bezlerinin %10 'unda istmus, %50'sinde piramidal lob bulunmayabilir. Dil kökündeki foramen çekum ile tiroid bezi arasında ince epitelyal bir tüp ya da fibröz bir kord şeklinde tiroglossal duktus uzanır. Tiroid bezi beşinci servikal vertebra ve birinci torasik vertebra arasında yer alır. Erişkin bir insanda ortalama 30 gr ağırlığındadır. Lobların uzunluğu 5 cm., genişliği 3cm., kalınlığı 3cm.dir. İki lobu birleştiren istmusun genişliği 1.3 cm.dir<sup>9,10,12</sup>. Tiroid bezinin bağ dokusundan oluşmuş, organın içine doğru septumlar halinde devam eden gerçek bir kapsülü mevcuttur. Bu kapsülün dışında pretrakeal fasyadan köken almış bir fasya tabakası daha vardır. Buna yalancı kapsül denir. Yalancı kapsül, lobların arkadan tiroid kıkırdağına tutunduğu bölgede yeniden kalınlaşır. Buna Berry ligamenti adı verilir<sup>9,10,12</sup>.

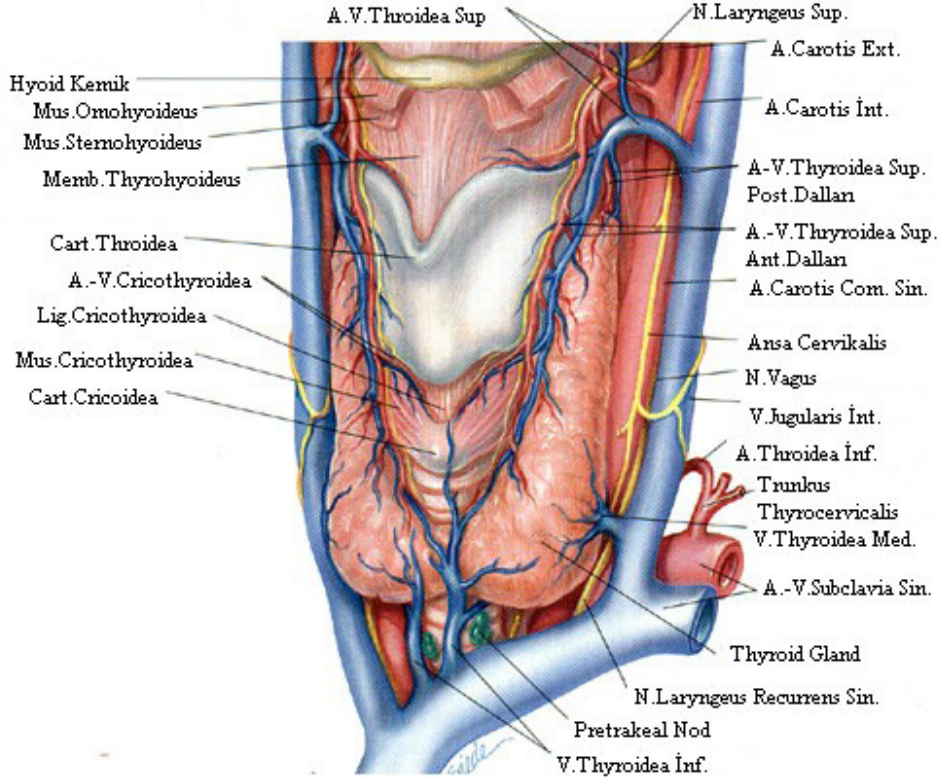
Süperior paratiroid bezleri gerçek kapsül ile yalancı kapsül arasında bulunurlar. İnférieur paratiroid bezleri gerçek kapsül ile yalancı kapsül arasında bulunabilecekleri

gibi tiroid parenkiminin içinde ya da yalancı kapsülün dışında da yer alabilirler.

Tiroid bezinin damarları: İnsan vücudunda gram doku başına en fazla kan alan iki doku vardır: tiroid ve adrenal bezler. Bu nedenle toksik guatrırlı hastaların tiroidektomileri sırasında kanama kontrolü çok ciddi sorun yaratabilir.

Arterler: (Bkz şekil.1) Tiroid bezinin iki çift ana arteri vardır: Süperior ve inferior tiroid arterler. Bunun dışında her zaman var olmasa da orta hat arteri olan tiroidea ima da tiroidi besleyebilir.

*Süperior tiroid arteri*: Süperior tiroid arter eksternal karotid arterden ayrılır. Aşağı ve anterior yönde ilerleyerek tiroid lobunun üst kutbuna ulaşır. Bu ilerleyişi sırasında süperior laringeal sinirin eksternal dalına paralel seyrederek. Süperior tiroid arterin altı terminal dalı vardır. Tiroid bezi genellikle iki terminal dal tarafından beslenir: anterior ve posterior. Anterior dal, karşı tarafın anterior dalıyla; posterior dal da inferior tiroid arterin dallarıyla anastomoz yapar. Posterior tiroid arterden ayrılan ince bir dal(paratiroid arter), süperior paratiroid bezine gider<sup>9,10,12</sup>.



Şekil 1: Tiroid bezi arter ve venleri(Moore KL.Clinically oriented anatomy.3<sup>rd</sup> ed.Williams & Wilkins,Baltimore,p:806,fig8-25.1992.)

*Inferior tiroid arter:* Inferior tiroid arter genellikle tiroservikal trunkustan ayrılır; insanların %15'inde ise subklavian arterden çıkabilir. Inferior tiroid arter, ana karotid arter ve internal jugular venin arkasından yükselir, mediale ve posteriora gelir. Paravertebral fasyayı deldikten sonra asendan laringeal rekürren siniri çaprazlar ve iki veya daha fazla dala ayrılır. Arterin en alt dalı alt paratiroid bezine ince bir dal verir ve tiroid bezinin alt polünü besler. Arterin üst dalları ise tiroid bezinin arka yüzünü besler ve süperior tiroid arterin inen dalıyla anastomoz yapar.

*Tiroidea ima arteri:* Brakeosefalik trunkustan, sağ ana karotidden veya arkus aortadan çıkar. Trakeanın önünde yer almasından dolayı trakeostomi sırasında önemi artar.

Venler : (Bkz şekil 1) Tiroid bezinin venleri bezin içinde ve yüzeyinde önce bir pleksus oluştururlar. Bu pleksus daha sonra üç çift vene(süperior, orta ve inferior) drene olurlar.

*Süperior tiroid ven* : Süperior tiroid artere eşlik eder. Tiroid bezinin üst kutbundan çıkar. Yukarı ve laterale doğru yönlenecek internal jugular vene dökülür.

*Orta tiroid ven* : Tiroid bezinin lateral yüzünden çıkar. Kendisine eşlik eden bir arteri yoktur. Ana karotid arteri çaprazlayarak internal jugular vene açılır. Orta tiroid venin klinik önemi, tiroidektomi sırasında kolaylıkla zedelenebilmesidir.

*Inferior tiroid ven* : Inferior tiroid ven, tiroid bezinin en kalın ve en fazla değişkenlik gösteren venidir. Sağ ve sol tarafta genellikle asimetriktir. Sağ inferior tiroid veni tiroidin alt kenarını terk ettikten sonra brakiosefalik arterin önünden geçip sağ brakiosefalik vene dökülür. Sol inferior tiroid veni ise trakeayı çaprazlayıp sol brakiosefalik vene dökülür. Bazen sağ ve sol inferior tiroid venler birleşip trunkus yapar. Buna tiroidea ima adı verilir<sup>9,10,12</sup>.

Lenfatikler : Dört çeşit drenaj modeli vardır: Median süperior drenaj, median inferior drenaj, sağ ve sol lateral drenaj, posterior drenaj.

*Median süperior drenaj*: İstmusun süperior ve lateral lobların medial kısımlarından 3-6 adet lenf damarı ortaya çıkar. Bu lenfatikler larenksin önünden yukarı doğru çıkar ve diğastrik lenf nodüllerinde sonlanırlar. Bunlardan bazıları istmusun hemen yukarısında bulunan prelaringeal(delphian) lenf nodüllerine girerler. Lenfatik akım bundan sonra ya her iki taraftaki üst juguler nodüllere ya da delphian nodülden çıkıp tiroidin aşağısında yer alan pretrakeal nodüllere gider<sup>9,10,12</sup>.

*Median inferior drenaj* : İstmusun alt bölümü ve lateral lobların inferomedial bölgelerinin lenfatik drenajı birkaç lenf damarı tarafından sağlanır. Bu damarlar

inferior tiroid venleri izleyerek ilerler ve pretrakeal ve brakiosefalik nodüllerde sonlanır.

*Sağ ve sol lateral drenaj* : Her iki lobun lateral kenarlarından lenfatik trunkuslar çıkar. Yukarı doğru süperior tiroid arter ve veniyle birlikte çıkarlar, aşağı yönde de inferior tiroid arterini izlerler. Bu iki grup arasında kalan bazı damarlar da karotid kılıfının yanından, önünden veya arkasından geçip internal jugular zincirin lenf nodüllerinde sonlanırlar. Bu damarlar bazen de herhangi bir lenf nodülüne uğramadan doğrudan sağ subklavian ven, jugular ven ya da torasik duktusa dökülürler.

*Posterior drenaj* : Posterior lenfatik damarlar, lateral lobların inferomedial yüzlerinden çıkıp rekürren laringeal sinir boyunca yer alan lenf nodüllerine dökülürler<sup>9,10,12</sup>.

Metastatik yayılım :Tiroid kanserleri metastazının tedavisinde önemli olan lenf nodülü bölgeleri 7 gruba ayrılmıştır:Level 1: Submental grup; Level 2: Üst juguler grup; Level 3: Orta juguler grup; Level 4: Alt juguler grup; Level 5: Posterior üçgen; Level 6: Santral kompartman grup; Level 7: Süperior mediastinal grup<sup>13</sup>.

Diferansiye tiroid kanserlerinde T1-3, N0, M0 papiller tiroid kanserlerinde ve nodal veya uzak metastazı olmayan foliküler tiroid kanserlerinde hemitiroidektomi ve total tiroidektominin yeterli olduğu, radyoaktif iyodun gerekli olmadığı Gemenjager ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Ancak invazif foliküler kanser gibi diğer tüm tiroid malignitelerinde bilateral total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisinin şart olduğunu bildirmişlerdir<sup>14</sup>.

Fiend'in çalışmasında da tiroid karsinomlu 111 olgunun 85'inin spesimeninde orta juguler lenf nodüllerinde metastaz saptanmıştır. Bunların 67'sinde alt juguler nodüller pozitif bulunmuştur. Submandibular ve mediastinal lenf nodülleri hastalığa nadiren katılmaktadır<sup>15</sup>.

Aşağıdaki tabloda Shaha ve arkadaşlarına ait 1000'den fazla diferansiye tiroid karsinomunda nodal ve uzak metastaz sıklığı özetlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, nodal ve uzak metastaz riski daha çok tümörün histolojik özellikleri tarafından belirlenmektedir<sup>16</sup>.

	<b>Nodal Metastaz</b>	<b>Uzak Metastaz</b>
Papiller	%61	%10
Foliküler	%30	%22
Hürthle hücreli	%21	%33

**Tablo 1: Diferansiye tiroid kanserlerinde nodal ve uzak metastaz**

Innervasyon : Tiroid bezi servikal sempatik ganglionlar tarafından inerve edilirler. Bezin inervasyonu ile ilgili olmasa da tiroid cerrahisinde vagal parasempatik sistemin parçası olan rekürrent ve süperior laringeal sinirlerin çok önemi vardır.

*Rekürrent laringeal(inferior laringeal) sinirler* : Sağ ve sol rekürrent laringeal sinirler tiroid bezinin çok yakınından geçerler. Sağ rekürrent sinir vagustan sağ subklavian arterin önünden geçerken ayrılır. Sağ subklavian arteri arkadan öne doğru dolandıktan sonra sağ ana karotid arterin arkasından trakeoözofageal sulkus içerisinde yukarı doğru yükselir. Sağ tiroid lobunun arkasından larinkse girer. Sol rekürrent sinir de arkus aortadan sol subklavian arterin çıktığı yerin hemen distalinden vagustan ayrılır. Arkus aortayı döndükten sonra trakeoözofageal sulkusta yukarı doğru ilerler. Her iki rekürrent laringeal sinir de tiroid bezinin orta kesimlerinde inferior tiroid arterleri çaprazlarlar<sup>9,10</sup>.

Rekürren laringeal sinir, pretrakeal fasyanın altından yukarıya doğru tırmanırken yolculuğunun alt 1/3'ü sırasında hafifçe açılarak trakeoözofageal sulkusa girer. Sinir, rotasının orta 1/3'ünü bu oluşun içinde tiroid bezinin asıcı ligamentinin(Berry



ligamenti) medialinden veya içinden geçebilir ya da tiroid bezinin parenkiminin içinden geçebilir.

Inferior laringeal sinirin hipofarenkse giriş biçiminde değişkenlik yoktur. Unilateral tek bir trunkusun varlığında bile sinir, krikoid eklemin hemen arkasından geçer ve kolayca görülebilir. Sinire ait varyasyonlar daha çok inferior laringeal sinirin ekstralaringeal bölümünde görülür<sup>9,10</sup>.

Tiroidin parenkimi içinde seyreden rekürrent laringeal sinirler yaralanmaya en açık olanlardır.

Rekürrent laringeal sinir ve inferior tiroid arter ilişkisinde varyasyonlar mevcuttur. Her iki rekürrent laringeal sinir de tiroid bezinin orta kesimlerinde inferior tiroid arterleri çaprazlarken bu noktada arterin önünden, arkasından veya dalları arasından geçebilir. Lekacos ve arkadaşları rekürrent laringeal sinirlerin %80 inin inferior tiroid arter arkasında seyrettiğini göstermişlerdir<sup>9,10</sup>.

Rekürrent laringeal sinir, üst kenarını inferior tiroid arter, lateral kenarını da ana karotid arterin oluşturduğu üçgenin medial kenarını yapar. Bu sinir, larinkse tiroid kırırdağının inferior boynuzunun hemen arkasından girdiği yerde görülebilir. Nervus rekürrensiz izole felcinde vokal kord paramedian pozisyonda kalır<sup>2</sup>.

*Superior laringeal sinir* : süperior laringeal sinir, vagustan kafatasındaki jugular foramenin hemen dışında bir noktadan ayrılır. Sinir aşağıya karotid arterin medialinden gider. Hyoid kemiğin süperior boynuzu düzeyinde ikiye ayrılır: internal(duyusal) ve eksternal(motor) dallar. Eksternal dal, krikotiroid ve krikofarengal dalları inerve eder. Süperior laringeal sinirin ikiye ayrıldığı nokta, genellikle ana karotid arter bifurkasyonu hizasındadır<sup>9,10</sup>.

İnternal laringeal sinir, süperior laringeal arterin süperior dalıyla birlikte tirohyoid membranı delip geçerek larinkse girer. Larinks ve laringofarinkse duyu lifleri gönderir. Eksternal laringeal sinir, süperior tiroid arter ve venle birlikte sternotiroid kasın altında, damarların arkasında ve medialinde seyreder. Bu sinir daha sonra aşağı doğru ileyerek krikotiroid kası inerve eder. Krikotiroid kası, ses tonunun oluşmasına katkıda bulunur. Bu sinirin yaralanmasının sık rastlanan başka bir sonucu da ses yorgunluğudur<sup>9,10</sup>.

## **2.5.FİZYOLOJİ**

Tiroid bezi üzerine etkili hormonlar :

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH): TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvoselüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon,daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29000d molekül ağırlığında olup glisin, histidin, prolin, glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde postranskripsiyonel işlemlerden geçerek aktif TRH haline gelir<sup>17</sup>.

TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'ın sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'ın salgılanması da TRH'ın kontrolü altındadır.TRH'ın yarı ömrü çok kısadır<sup>17</sup>.

Tiroid uyarıcı hormon(TSH, tirotropin) : TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000-30000d arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 amino asitten oluşan  $\alpha$  ve 118 amino asitten oluşan  $\beta$  olmak üzere iki polipeptid zincirin non-kovalent bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılmasıyla meydana gelir. TSH yapım ve

salgılanmasına etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan TRH,  $\alpha$  reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir<sup>17</sup>.

TSH'ın salınması belirli bir ritm içerisinde. Sağlıklı bir insanda uykudan birkaç saat sonra serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'ın sirkadiyen ritmi denir. TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken, diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinleri yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar TSH'ın tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar<sup>17,18</sup>.

Tiroid hormonu sentezlenmesi: Tiroisitlerde TSH'ın indüklediği sinyal aktarım sistemlerinin devreye girmesi sonucunda nükleusta oluşan mRNA-TPO ve mRNA-Tg ribozomlarda TPO ve Tg yapımını başlatır. TPO ve Tg daha sonra golgide glikozilasyona uğrayıp sitozollerle apikal membrana taşınır. Daha sonra tiroisitlerde aktif transportla iyot(iyodür) alımı gerçekleşir(Na/I simport mekanizması ile). Sonraki basamakta Tg'e bağlı iyodür TPO tarafından iyodin haline çevrilir; buna organifikasyon adı verilir. Böylece MIT( monoiyodotirozin) ve DIT(diiyodotirozin) meydana gelir. Daha sonra ise gene TPO katalizörlüğünde MIT ve DIT'ler birleşerek tiroglobuline bağlı tetrayodotironin =tiroksin(T4) ve triiyodotironin(T3) oluşur. Daha sonra hidroliz sonucunda Tg'e bağlı T4 , T3, DIT ve MIT serbest hale gelir. Son olarak da MIT ve DIT'deki iyotlar deiyodinasyon sonucunda serbest hale gelir ve tiroisitler içinde hormon sentezi için yeniden kullanılırlar<sup>1,9,19,20</sup>.

T3 ve T4 : Tiroidin foliküler hücrelerinden tiroksin(T4) ve triiyodotironin(T3) hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olayını hızlandırırlar; membran yapısındaki enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bütün bunlardan dolayı tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler<sup>17,18</sup>.

Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon(TSH) un kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını artırırken, kandaki T3, T4 artışı ise hipofizden TSH salınımını süprese eder(negative feedback)<sup>17,18</sup>.

T3 ve T4 sekresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artabilir. Salgının ortada kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür<sup>17,18</sup>.

Tiroid hormonlarının oluşumu, eksojen iyot alımına bağlıdır. Folikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin(MIT), iki iyot bağlanmasıyla diiyodotirozin(DIT) oluşur. İki DIT birleştiğinde bir tiroksin (T4), bir MIT ile bir DIT birleştiğinde ise bir T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir<sup>1,9,17,20</sup>.

T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınırlar ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanır. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein tiroksin bağlayan globulin(TBG)dir. Tioid hormonlarının

2/3'ünü bağlar ve T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. Hormonların ¼ 'ü tiroksin bağlayan prealbumine(TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur<sup>17,20</sup>.

Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü(%75-85) kanda triiyodotiroksine dönüşür(T4'ünT3'e deiyonidasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir; çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulursa da T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçerler. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar<sup>17,20</sup>.

## 2.6.TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır<sup>21</sup>. Tiroid fonksiyonlarını yansıtan en duyarlı, spesifik ve güvenilir tek test sensitif immünometrik serum TSH konsantrasyonudur<sup>9,22</sup>.

Primer; yani tiroidal hipotiroidide serum TSH düzeyleri yüksektir, tirotoksikozda ise serum TSH düzeyleri genellikle 0.02mU/L nin altındadır. Bununla birlikte, hipotalamus ve hipofiz kaynaklı tiroid disfonksiyonunu göstermede; veya end-organ rezistansına bağlı bozukluklarda tek başına serum TSH güvenilir bir test değildir<sup>22</sup>.

TSH (tirotropin): Normal değeri 0.5-5µU/mL dir<sup>9</sup>. 1980 yılında duyarlı ve spesifik TSH ölçüm yöntemlerinin bulunması, tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede devrim niteliği taşımaktadır. Daha önceki TSH ölçüm yöntemleri duyarlı ve spesifik

olmadığı için 1mU/L'den küçük değerleri ölçemiyordu. Böylece, hipotiroidideki yüksek TSH değerleri ölçülebiliyordu; fakat tirotoksikozdaki düşük TSH değerlerini ölçmek mümkün değildi<sup>23,24</sup>.

Şimdi ise serum TSH düzeyi immünometrik yöntemlerle ölçülmektedir ve 0.02mU/L'den küçük değerleri de ölçmek mümkün olmaktadır. Böylece, bütün bu gelişmelerin sonucu olarak, serum TSH düzeyi tiroid fonksiyonunu değerlendirmede en duyarlı ve spesifik test olarak kabul edilmektedir<sup>25</sup>. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir<sup>26</sup>.

Serum TSH konsantrasyonu iki ana faktör tarafından belirlenir: 1) TRH: hipotalamustan salgılanır ve hipofizden TSH salgılanmasını sağlar. 2) Tiroid hormonlarının düzeyi: tiroid hormonları, hipofiz ve hipotalamusa feed-back mekanizması ile etki eder<sup>21</sup>.

Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve salgılanan tiroksinin hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır(TSH salgısının artması veya azalması). Hipofiz-hipotalamus eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini, tiroid hormonunun hipofiz üzerine olan etkisi belirler. Böylece bireyin ötiroid durumda tutulması sağlanmış olur. Özellikle fT4 düzeyindeki küçük bir değişiklik, TSH'ın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur<sup>27</sup>.

Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir.Örneğin hiper yada hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın FT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Yenidoğan ve 70 yaş üzerinde de TSH düzeyleri yanıltıcı olabilir. Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili

hastalarda,FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir<sup>21</sup>.

Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dır (sensitive TSH, sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (FT4),eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir<sup>26</sup>.

TOTAL T4 (TT4): TT4 tiroksin bağlayıcı globuline bağlandığından serum total T4 değerleri bu proteinin konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak herhangi bir tiroid hastalığı olmadan da değişim gösterebilir<sup>21,28</sup>. Tiroksin bağlayıcı proteinin serum değerlerini etkileyen birçok faktör vardır:

Arttıranlar	Azaltanlar
Oral kontraseptifler	Testosteron
Gebelik	Kortikosteroidler
Östrojenler	Ağır hastalık
Enfeksiyöz hepatit	Siroz
Kronik aktif hepatit	Nefrotik sendrom
Neonatal durum	kalıtımsal
Akut intermittan porfiri	
Kalıtımsal	

**Tablo 2: Tiroksin bağlayıcı proteinin serum düzeyini etkileyen faktörler**

Dolayısıyla TT4 tiroid hastalıkları tanısında güvenilir bir yöntem değildir<sup>21,28</sup>.

SERBEST T4(free T4; fT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür.Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur.Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm FT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır. FT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar FT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır<sup>21,29</sup>.

TOTAL T3 (TT3): Proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 de en çok TBG'ye bağlanır.Ancak TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur.T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT3 ,TT4'den daha yararlı bir testtir<sup>21,29</sup>.

SERBEST T3(free T3; fT3): TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur.Muhtemel FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin FT3 olması gerekirdi. Hiçbir FT3 testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak FT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir<sup>21,29</sup>.

## **2.7.TANI YÖNTEMLERİ**

2.7.1.DİREKT GRAFİ:Tiroid hastalıklarında direkt grafi pek bir fayda sağlamaz. Bununla birlikte, mediastinal uzanım gösteren guatlarda üst mediastende bir opasite olarak bulgu verebilir. Boyunda veya mediastende guatr nedeniyle meydana gelen trakeal basıyı veya deviasyonu gösterebilir<sup>30</sup>.



2.7.2.TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ:USG,yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde,sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir. Tiroid,USG olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için amerikan standartlarına göre kalınlığının 2 cm üzerinde, avrupa standartlarına göre 1,7 cm'nin üzerinde olması gerekir. USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını;nodüllerin sayıları,boyutları,eko özelliklerini;çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir<sup>31</sup>.

Endemik guatr bölgelerinde tiroid nodülleri en sık görülen patolojilerdendir.Çapları 3 mm'e kadar olan nodülleri USG saptayabilir.

USG'de tespit edilen nodüller,eko yapısına göre solid nodül,kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik,parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik ,kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler. Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4

cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite şansı fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir<sup>31</sup>.

2.7.3.RENKLİ DOPPLER USG: Doppler USG'de ses dalgalarını kullanır, farkı damar içindeki eritrositlerin akımını ,damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayırımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign-benign ayırımında fikir verici olabilir. Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır. Tip I akım:Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur. TipII akım:Vaskülarite sadece periferiktir.TipIII akım:Nodülde hem santral hem de periferik vaskülarizasyon vardır.Malign nodüllerde genel olarak tipIII akım vardır.Otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve folliküler karsinomların %90'ında tip III akım görülebilir.Ancak selim nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir.Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir<sup>31</sup>.

2.7.4.BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ:BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir.Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde ,retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır<sup>31</sup>.

2.7.5.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME: MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzer. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır<sup>31</sup>.

2.7.6.TİROİD SİNTİGRAFİSİ: Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp,çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntülemelerde alınan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır<sup>32,33</sup>.

Tiroid sintigrafisi yorumlanırken;hastanın anamnezinin,tiroid palpasyonunun,varsayı tiroid hormon ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonuçları verecektir.

Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi,en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi,hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı),Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır<sup>32,33</sup>.

Nükleer Tıp Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m,I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc- 99m'dir. Ayrıca

bazı özel durumlarda Gallium-67 (Ga-67) ve Tallium-201 (TI-201) de kullanılmaktadır. TI-201 malign ve benign tiroid nodülü ayırımında yardımcı olabilir. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup,kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir<sup>32,33</sup>.

Nodüler guatlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler, soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı %6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı %2-8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %1-2'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır<sup>32,33</sup>.

Graves (Basedow) hastalığının sintigrafik görünümü tipik olup tutulum homojendir ve global olarak artmıştır. Sintigrafinin bu hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yeri olup ayrıca birlikte olabilecek soğuk nodüllerin varlığını da ortaya koyabilmektedir. Toksik multinodüler guatrda, nodüllerin bulunduğu bölgeler aktif olarak gözlenirken, diğer bölgeler sönmüş olarak izlenmektedir. Toksik soliter nodülde de benzeri bir görünüm oluşmaktadır<sup>32,33</sup>.

**2.7.7.İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ (İİAB):** Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ilk olarak 20.yy'ın ortalarında tanımlanmış,ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç, 0,7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf

bölümünün('hub') içine almaktır. Bu şekilde alınan materyalin değerlendirmesi "malign", "benign", "şüpheli" veya "yetersiz" materyal şeklinde yorumlanabilir<sup>34</sup>.

Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAB ile doku tanısı %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir. Böylece kanser şüphesi ile yapılacak cerrahi oranı %25 oranında azaltılabilmektedir<sup>35</sup>.

Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik karsinomlar,metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık görüleni papiller karsinomlar olup İİAB'de genel görülme oranı %70 civarındadır.Gerek folliküler gerekse Hürthle hücreli lezyonlar ise sorun yaratır, çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve /veya kapsül invazyonunun tespitidir. İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir<sup>36</sup>.

İİAB endikasyonları<sup>37</sup>;

- Tiroidde soliter veya dominant nodül
- Mikrokalsifikasyonlar
- Solid yapı da içeren kistik komponentler
- Boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü)
- Tiroiditler (subakut tiroidit,Hashimoto tiroiditi,Riedel tiroiditi)

İİAB endikasyonu konurken ilk dikkat edilecek nokta hastanın tedavi amacıyla boyuna düşük doz radyoterapi alıp almadığıdır. Eksternal radyasyon öyküsü varsa İİAB'ye gereksinim olmayacaktır; çünkü bu hastalarda kanser çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB kanser açısından negatif geldiğinde yanıtıcı olabilmektedir. Eksternal radyasyon öyküsü olan hastalarda nodül tespit edildiğinde direkt cerrahi tedaviye yönlendirilmesi genel kabul gören bir görüştür<sup>36</sup>. Nodül

değerlendirilmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödotiroidit tablolarının ayırımında, Hashimoto tiroiditinin zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB yapılmaktadır<sup>35</sup>. Selim lezyonların önemli bir kısmını kolloidal nodüller, tiroiditler ve kistler oluşturmaktadır. Selim rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlar da alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde solid komponentten alınmamış olması olabilir. USG eşliğinde İİAB şu durumdarda endikedir: İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı<sup>35,38,39</sup>.

## **2.8.TİROİDİTLER**

Tiroiditler, akut bakteriyel enfeksiyonlardan, kronik otoimmün hastalıklara kadar uzanan geniş bir hastalık grubunu kapsar. Akut, subakut ve kronik tiroiditler olmak üzere üç ana grupta toplanır<sup>9,40</sup>.

2.8.1.Akut tiroiditler: Enderdir, en sık etiyolojik organizma bakterilerdir ve en sık kaynak farenks florasıdır. Genellikle aniden gelişen tek taraflı boyun ağrısı şikayeti ile başlar. Fizik muayenede fluktuasyon veren ağrılı bir kitle saptanabilir. Tutulan bölgedeki deri eritemli ve ödemlidir. İnce iğne ile aspirasyonda püvy varlığı tanıyı koydurur. Tedavide absenin boşaltılması ve uygun antibiyoterapi yer alır<sup>9,40</sup>.

2.8.2.Subakut tiroiditler: Subakut granümatöz (ağrılı) tiroidit(SGT) ve subakut lenfositik(ağrısız) tiroidit(SLT) olmak üzere iki çeşittir.

SGT 1904'te De Quervain tarafından tanımlanmıştır. Ağrılı tiroiditin en sık rastlanan nedenidir. En sık etiyolojik faktör virüslerdir. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını izler. Sıklıkla 30-40 yaş grubundaki kadınlarda görülür. Aniden başlayan boyun ağrısı karakteristiktir. SGT 'nin seyrinde tipik olarak 4 evre gözlenir. Başlangıç evresi 3-4 hafta sürer ve hipertiroidik evredir. Bunu birkaç hafta süren ötiroid dönem izler. Daha sonra birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilen hipotiroid dönem bunu takip eder. Daha sonra asemptomatik iyileşme süresi ile hastalık son bulur; tiroid normal fonksiyonunu kazanır. Tedavide non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Eğer şiddetli enflamasyon varsa glukokortikoidler kullanılır<sup>9,40,41</sup>.

SLT otoimmün bir hastalıktır. Sporadik veya postpartum dönemde görülebilir. Postpartum dönemde görülen SLT, tipik olarak doğumdan 6 hafta sonra ve gebeliğin erken evrelerinde TPO antikor düzeyi fazla olan hastalarda görülür. Hastalığın ortaya çıkış zamanının, vücudun gebeliğe karşı gösterdiği immüntoleransın azaldığı ve antikorların yükselmeye başladığı döneme rastladığı düşünülmektedir. 30-60 yaş arası kadınlarda sık görülür. Muayenede, hassas olmayan, sert kıvamlı, normal boyutlu veya hafif büyüme gösteren tiroid bezi palpe edilir. Klinik seyir SGT deki gibidir. Steroid tedavisi ile hastaların ötiroid döneme geçiş süreleri kısaltılabilir<sup>9,40,41</sup>.

2.8.3.Kronik tiroiditler : Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve invazif fibröz tiroidit ( Riedel's struma) olmak üzere ikiye ayrılır<sup>9</sup>.

#### 1. Hashimoto Tiroiditi(HT):

İlk defa 1912'de Hashimoto tarafından bildirilmiştir<sup>40,41</sup>. Tiroidin yaygın lenfosit infiltrasyonu, fibrozis ve parenkim atrofisi ile karakterize otoimmün hastalıdır<sup>8,41</sup>.

Tiroidin en sık rastlanan enflamatuar hastalığıdır ve hipotiroidinin en sık nedenidir<sup>9</sup>.

HT, immünolojik self-toleransın bozulması ve bunun sonucunda da otoantikörlara karşı otoreaktif lenfosit klonlarının meydana gelmesi sonucunda oluşur<sup>9,42</sup>.

Immün toleransın bozulması çeşitli şekillerde olabilir: Timustaki otoreaktif T hücrelerinin yok edilmesindeki bir bozukluk; periferik toleransı sağlayan süpresör T hücrelerinde bir bozukluk olması gibi<sup>42</sup>. Hayvan modellerinde otoimmün hastalığın süpresör fonksiyonlu sitotoksik T hücresi eksikliğinden kaynaklandığı gösterilmiştir<sup>43,44,45</sup>. Otoreaktif T hücrelerinin yok edilmekten nasıl kurtulduğu ve aktive olduğu bilinmemektedir. Otoimmünitenin tam olgunlaşmamış APC(antigen presenting cell) lerin aberran MHC ekspresyonu sonucunda hastalığı başlatan antijeni T hücrelerine prezente etmesi sonucunda oluştuğunu öne süren kaynaklar vardır<sup>46,47</sup>. Aberran MHC II ekspresyonu fare deneyleriyle de kanıtlanmıştır. MHC II ve TPO eksprese eden fibroblastlar fareye enjekte edildiğinde, farenin anti-TPO antikoru ürettiği gözlenmiştir<sup>48,49</sup>.

Antijen sunan hücrelerin tiroid otoantijenlerini T hücrelerine prezente etmesi CD4+T hücrelerinin (T helper hücreleri, yardımcı t hücreleri) bu antijenlere karşı aktive olmasını sağlar. CD4+T hücreleri aktive olduktan sonra sitotoksik CD8+T hücrelerini tiroid bezine toplayabilirler. Bunun sonucunda hipotiroidi gelişir. Hipotiroidinin nedeni sadece sitotoksik T hücreleriyle tiroisit harabiyetine bağlı değil, aynı zamanda antikörlar tarafından aktive edilen NK(natural killer) hücreleriyle olur<sup>9</sup>.

Antikörların yönlendiği üç ana grup antijen vardır: Tg(%60), TPO(%95), TSH-R(%65) HT'nin yüksek iyot alımı, çeşitli ilaçlar (interferon $\alpha$ , lityum, amiodaron)la da ilişkisi vardır<sup>9</sup>.

HT, otoimmün bir hastalık olup kuvvetli bir genetik geçiş gösterir<sup>9,42</sup>. Tiroid antikörları birinci derece akrabalarda yüksektir ve otozomal dominant bir geçiş olduğu



düşünülmektedir<sup>9</sup>. HT'nin HLA(Human leukocyte antigen; MHC, major histocompatibility komplek) sistemi ile çok yakın ilişkisi vardır. HT'nin guatrlı formunda HLA-DR5, atrofik formunda ise HLA-DR3 fazladır. Yine yapılan çalışmalarda tiroid hücrelerinde FAS reseptörlerinde artış saptanmıştır. Bu hastalarda interleukin-1, bu reseptörlere bağlanarak apoptozu tetikleyen FAS ekspresyonunu arttırmaktadır. Apoptoz sonucunda da tiroid hücrelerinde fonksiyon kaybı ortaya çıkar<sup>40</sup>.

Ayrıca, HT'de sistemik immün yanıt yokken; yani serumda antikor yokken de antitiroidal lenfositler antikor yapabilmektedir<sup>40</sup>.

HT'de tiroid mikrozomlarına karşı antikorlar(anti-TPO) %95 gibi yüksek bir düzeyde saptanır. Bunlar poliklonal antikorlardır ve IgG'nin her 4 sınıfını da içerir. Immün komplekslerinin kompleman kompleksleri ile birlikte foliküler bazal membranda bulunması tiroisitlerin adhezyon moleküllerini eksprese etmesine neden olur. Bu moleküller sitotoksik T hücreleri tarafından tanınır. Buna, antikora bağlı komplemanın yarattığı sitotoksosite denir. Ayrıca , HT'de görülen bir başka otoantikor olan anti-Tg antikorları içerisinde IgG 4 sınıfı yüksek olabilir. Tiroglobulinlere karşı IgM ve IgA antikorları da saptanabilmektedir. IgM ve IgA'nın kompleman fiksasyonu gösterilemediğinden, bu otoimmüniteden antikor bağımlı hücrel sitotoksosite sorumlu tutulur<sup>40</sup>.

Genetik predispozisyonu olan hastada immün yanıtı başlatan faktörün virüs olabileceği öne sürülmüş; ancak bugüne kadar kanıtlanamamıştır. Bu teoriye göre, virüsler interferon üretimine neden olmaktadır, interferon ise HLA- DR antijen üreticisi olmaktadır<sup>50</sup>.

Diğer bir faktör olarak da artmış iyot alımı öne sürülmüştür. Iyottan zengin tiroglobulinler daha fazla antijenik özellik göstermektedir(4); bu da tiroid otoantikörlerinde yükselmeye neden olmaktadır. Genetik olarak duyarlı kadınlara potasyum iyodür verilmesi, serum tiroid otoantikör düzeyinde artmaya ve tiroide lenfositik infiltrasyona neden olabilmektedir<sup>9</sup>.

Olguların %95'i kadındır. Tüm yaşlarda görülebilmesine rağmen, 30-50 yaş grubunda siktir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve %20' sinde ilk bulgular hipotiroidizme aittir. Fizik muayenede, tiroid bezi genellikle simetrik olarak büyümüş, sert, hassas olmayan bir doku olarak karşımıza çıkar. Bazen piramidal lob da büyümüş olarak bulunur<sup>9,40,51</sup>.

Hastalığın sonunda hipotiroidi gelişse de gelişmese de tiroid sekel olarak kalır<sup>9,40</sup>.

HT'de B hücreli lenfoma riski normal popülasyona göre 66 kat daha fazladır. Hızlı büyüyen tiroid bezi varlığında, rekürrent sinire bası sonucu ses kısıklığı meydana gelebilir. Bu durumda özellikle yaşlı hastalarda tiroid lenfomasından şüphe edilmelidir<sup>40</sup>.

HT, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir: Graves hastalığı, tip 1 diyabet, adrenokortikal yetmezlik, SLE, romatoid artrit, pernisiyöz anemi ve Sjögren sendromu<sup>1</sup>.

Serum tiroid hormonu ve TSH değeri, hastalığın şiddetine göre değişebilir. TSH'daki yükselme, tiroid yetersizliğini gösteren ilk bulgu olabilir. TSH yüksekliği ile beraber total ve serbest T4 te düşme varsa hipotiroidizm gelişmiş demektir. Hastaların %90' ında antiTPO; yani antimikrozomal(AMA) antikörler bulunur. 24 saatlik RAIU %20 olguda düşük, diğerlerinde normal veya yüksek olabilir. Yükselmiş uptake, tiroide

iyot konsantrasyonunun azaldığını veya organifikasyonda bir defekt olduğunu gösterir<sup>9,40</sup>.

*Patoloji* : HT'de tiroidi lenfosit ve plazma hücreleri infiltre etmiştir. Lenfositler, yer yer lenfoid folikül yapacak şekilde organize olur. Tiroid folikülleri bozulmuş olup, folikül hücrelerinin bazılarında sitoplazmik oksifilik değişiklikler gözlenir. Bunlara 'Hürthle' veya 'Askanasy' hücreleri denir. Çeşitli derecelerde fibrosis olaya eşlik eder. Lenfositik infiltrasyonun az olduğu olgularda epitel atrofisi ve fibrosis belirgindir. Ayrıca lezyon diffüz veya fokal bir alanda olabilir. HT, lezyonun yaygınlığına ve histolojik tipe göre çeşitli alt gruplara ayrılır<sup>40,52</sup>:

Lezyonun yaygınlığı	Diffüz
	Fokal
Histolojik tip	Oksifilik
	Lenfoid
	Hiperplastik
	Fibröz

**Tablo 3: Hashimoto tiroiditi sınıflaması**

Fokal tipin diğer tiroid hastalıklarına sekonder olarak lenfositik infiltrasyon olması nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür. Ayrıca, fibröz tipin histopatolojik görünümü Riedel tiroiditi ile karışabilir; fakat fibröz tip HT'de yoğun fibrosis kapsül dışına taşmaz ve Hürthle hücreleri karakteristiktir<sup>40,52</sup>.

## 2. Riedel tiroiditi:

İlk defa 1896 yılında Riedel tarafından tanımlanmıştır. Tiroiditlerin en az görülen şeklidir. Fibröz dokunun tiroid parenkiminin bir kısmının veya tamamının yerini almasıyla karakterizedir. Fibröz doku genellikle komşu organlara da invazyon gösterir. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazladır ve en sık 30-60 yaşları

arasında görülür. Pernisyöz anemi veya Graves' hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir<sup>9,40,41</sup>.

Boyunda ağrısız kitle öyküsü birkaç hafta veya birkaç yıl arasında değişebilir. Bu kitle disfaji veya solunum sıkıntısı yapana kadar yavaş yavaş büyür. Fizik muayenede son derece sert bir tiroid kitlesi bulunur ve bu kitle komşu dokulara invazyon veya fiksasyon yapabilir. Tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı açık biopsi ile konur. Tanıda İİAB'nin yeri yoktur; çünkü yoğun fibröz doku bu yöntemle sonuç elde edebilmeyi imkansız kılar<sup>9,40,41</sup>.

Cerrahi temel tedavi yöntemidir. Tedavide amaç, kompresyon semptomlarını ortadan kaldırmaktır. Fibröz dokunun infiltratif özelliğinden dolayı geniş eksizyon önerilmez<sup>9</sup>

## **2.9.HASHİMOTO TİROİDİTİ VE PAPİLLER TİROİD KANSERİ İLİŞKİSİ**

Kronik enflamasyonun neoplastik transformasyona neden olduğu iyi bilinen bir olaydır<sup>53,54</sup>. Enflamasyon, sitokin, büyüme faktörleri, selektin, integrinleri aktive ederek bir immün yanıt oluşturur. Oluşan bu immün yanıt, çevre dokulara zarar verir. Tekrarlayan hücre ölümü ve hücre yenilenmesi siklusü stromal elemanlarda değişikliğe yol açar; bu da genetik değişikliklere, uygunsuz hücre proliferasyonuna, neoplastik transformasyona neden olur<sup>55</sup>.

Neoplastik transformasyonda hücre içi sinyal aktarım yollarında değişiklikler meydana gelir. Bu da hücre içi kontrol mekanizmalarının yok olmasına neden olur<sup>56</sup>.

PI3K(fosfotidil inositol 3 kinaz) hücrenin yaşam ve apoptozu arasındaki dengede kritik bir rol oynar ve birçok ekstraselüler stimulus ile aktive olur<sup>57,58</sup>. Bununla birlikte, PI3K kemokin reseptörlerini aktive ederek lökosit migrasyonunu sağlar ve

enflamasyonda önemli bir rol oynar . Ayrıca, kolorektal, over ve tiroid kanserlerinde PI3K aktivitesinde artış gözlenmiştir<sup>59,60</sup>.

PI3K aktivasyonu Akt proteinlerini fosforiller, böylece aktive olan Akt pro-apoptotik sinyalleri baskılar ve tümör oluşumuna katkıda bulunur. PTEN tümör süpresör proteini PI3K doğal inhibitörüdür<sup>57</sup>.

1955 yılında Dailey ve arkadaşları Hashimoto tiroiditinin PTK insidansını arttırdığını göstermişlerdir. Hashimoto tiroiditi tek başına olduğunda, PTK ile birlikte olduğunda ve tek başına PTK'de fosforile; yani aktive Akt1 ve Akt2 proteinlerinin fazla olduğu gözlenir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde PTEN ekspresyonunda azalma gözlenir<sup>51,61</sup>.

Loh ve arkadaşları Hashimoto tiroiditi ve PTK arasındaki ilişkiyi araştırmış ve Hashimoto tiroiditi varlığında PTK'nin mortalite ve rekürrens bakımından çok daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu göstermişlerdir<sup>62</sup>.

PI3K aracılı hücre proliferasyonunda pAkt1'in kanser invazyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir.Yoeli Lerner ve arkadaşları, pAkt1 aktivasyonunun hücre proliferasyonunu arttırdığını ve akciğer metastazlarını azalttığını göstermişlerdir<sup>63</sup>.

Akt1 ve Akt2 ekspresyonunun artmasının ve PTEN fonksiyonunun azalmasının tümör oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir<sup>61</sup>.

Sonuç olarak, iyi diferansiye tiroid kanserine yakalanma riski Hashimoto tiroiditi olan hastalarda Hashimoto tiroiditi olmayanlara göre 3 kat daha fazladır<sup>51,61</sup>. Hashimoto tiroiditi olan hastalara nodül oluşumu açısından düzenli kontrol önerilmektedir. 1cm'den büyük nodül oluştuğunda da USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilir<sup>51,64</sup>.

## 2.10.TİROİD ONKOGENEZİ

Folikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Büyüme uyarısı iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immünglobulinler ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden gelebilir.Büyüyen tiroid dokusuyla da multipl nodül gelişimi arasında hemen hemen değişmez bir ilişki vardır. Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Tiroid hücrelerinin büyümeleri birçok hormon,nörotransmitter ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir .Bu faktörlerin hücredeki özgül reseptörlere bağlanmaları hücre içi sinyal aktarım sistemlerinin aktivasyonuna neden olur. Hücre içi sistemlerinden ilki adenilat siklaz (AS)-siklik adenozin monofosfat (cAMP)- protein kinaz A (PKA), diğerleri ise fosfolipaz C (PLC)-protein kinaz C (PKC) ve büyüme faktörü-tirozin kinaz (TK) sistemleridir. Tiroid hücrelerinin büyüme ve fonksiyonlarını uyarıcı en önemli faktör TSH olup,TSH'nın hücre membranındaki TSH reseptörlerine bağlanması AS ve PLC sistemlerini aktive eder.TSH reseptörlerinde oluşacak nokta mutasyonlar reseptörlerin ligandan bağımsız olarak uyarılmasına yol açar.Buna bağlı olarak da familial hipertiroidizm ve hiperfonksiyone tiroid adenomları ortaya çıkabilir<sup>9,65,66</sup>.

Vücuttaki diğer hücrelerde olduğu gibi tirositlerin yaşam döngüsü de hücre bölünmesi,farklılaşması ve ölümü (apoptozis) şeklinde 3 aşamadan oluşur.Bu döngü vücutta bazı proteinler tarafından yönlendirilirler. Bu proteinleri kodlayan genler protoonkogenler,tümör süpressör genler ve apoptozu düzenleyen genlerdir<sup>9</sup>.

Tiroid onkogenezinde rol alan tümör supresör genler ve onkogenler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Gen	Fonksiyon	Tümör
<b>Onkogenler</b>		
MET	Tirozin kinaz aktivitesine sahip membran reseptörü	PTC
TRK 1	Tirozin kinaz aktivitesine sahip membran reseptörü	PTC
RET	Tirozin kinaz aktivitesine sahip membran reseptörü	Sporadik ve ailesel MTC, PTC(RET/PTC )
TSH-R	G proteinine bağlanır	Toksik adenom
Gsα (gsp)	GTP bağlayıcı sinyal aktarım proteini	Toksik adenom, foliküler adenom
ras	Sinyal aktarıcı protein	Foliküler adenom ve karsinom, PTC
PAX8/PPAR $\gamma$ 1	onkoprotein	Foliküler adenom, foliküler karsinom
<b>Tümör süpresör genler</b>		
P 53	Hücre siklus düzenleyicisi, G1 fazında duraklamaya neden olur, apoptozu indükler	PTC, FTC, anaplastik karsinomlar
P 16	Hücre siklusü düzenleyicisidir, siklin bağımlı kinazı inhibe eder.	Tüm tiroid kanserleri
PTEN	Tirozin fosfataz proteini	Foliküler adenom ve karsinom

**Tablo 4: Tiroid onkogenezinde rol alan tümör supresör genler ve onkogenler**

*Proto-onkogenler* : Biyolojik olayların önemli düzenleyicisidirler. Büyüme faktörleri, büyüme faktörü reseptörlerini, hücre içi sinyal aktarımı sağlayan proteinleri, transkripsiyon faktörlerini ve hücre siklusü düzenleyici proteinleri kodlayabilirler. Proto-onkogenler nokta mutasyonları, amplifikasyonlar, gen yeniden düzenlemeleri

ile onkogen haline gelirler (Sinyal transdüksiyon sisteminde oluşan mutasyonlar bu proto-onkogenleri onkogene dönüştürür). Mutasyona uğramış onkogenler dominant bir şekilde fonksiyon kazanırlar. Onkogenler anormal ve kontrol edilemeyen hücre çoğalmasına yol açarlar<sup>9,65,66</sup>.

RET proto-onkogeni tiroid kanseri patogenezinde önemli bir rol oynar. 10. kromozomda yer alır ve tirozin kinaz aktivitesine sahip ret reseptörünü kodlar. Bu reseptör , çok sayıda büyüme faktörüne bağlanır. Bunlar arasında GDNF( glial derived neurotrophic factor), neurtin gelir. RET proteini embriyolojik sinir sistemi ve salgı sistemlerinden köken alan dokularda sentezlenir. Bunun sonucu olarak, RET genindeki bir bozukluk, bu sistemleri ilgilendiren organlarda, barsak sinir sistemi( Hirschsprung hastalığı) ve böbreklerde bozukluğa yol açabilir. RET mutasyonları MEN-2A, MEN-2B ve ailesel medüller tiroid kanserlerine predispozisyon yaratır. RET proto-onkogenleri diğer genlerle birleşebilir ve oluşan füzyon geni de onkogen olarak görev görebilir. Papiller tiroid kanserlerinde böyle bir birleşme söz konusudur ve 15 çeşit RET/PTC onkogeni bulunmuştur<sup>9,65,66</sup>.

Genç yaş ve radyasyona maruz kalma RET/PTC onkogenini oluşturabilir. 1986 Çernobil faciasında %70 çocukta RET/PTC füzyon geni bulunmuştur.

Ras proto-onkogeni ise sinyal aktarım proteinlerini kodlar ve mutasyona uğrayan ras onkogenleri foliküler adenom ve kanserlerinin %40'ında , multinodüler guatrlerde, papiller ve anaplastik kanserlerde görülür<sup>9,65,66</sup>.

*Tümör supresör genler* : Tümör süpresör genler hücre proliferasyonunu ve büyümesini engellerler. Bunun için bu genlerde mutasyon oluşması, kontrolsüz hücre büyümesi ve proliferasyonuna yol açar. Tümör süpresör genler resesif bir şekilde fonksiyon kazanırlar; yani birinci mutasyon genin bir kopyasını inaktive eder, ikinci bir



mutasyon, delesyon, kromozom yeniden düzenlenmesi veya mitotik rekombinasyon gibi bir olay diğer alleli inaktive eder. p53; bir tümör süpresör genidir ve transkripsiyonu regüle eden proteini kodlar. Böylece hücre siklüsü duraklama evresine girer ve bu da zarar gören DNA'ların onarılmasına olanak sağlar. Bu da genomik bütünlüğü korumayı sağlar. p53 mutasyonu iyi diferansiye tiroid kanserlerinde nadir görülür; az diferansiye tiroid kanserlerinde sıkır<sup>9,65,66</sup>.

*Mutatör genler* : Bölünme sırasında olan mutasyonları düzeltirler. Her hücrede bölünme sırasında yaklaşık 6000 spontan mutasyon olmaktadır. Bu mutasyonların %99'dan fazlası DNA onarım sisteminde bulunan bir grup mutatör genin eksprese ettiği proteinler tarafından hemen düzeltilir. Bu genlerdeki mutasyon sonucu ise hücrelerdeki mutasyon hızı artar<sup>9,65,66</sup>.

Gerek proto-onkogenler gerekse tümör süpresör genlerin kodladığı proteinler;

- Sinyal proteinleri
- Sinyal reseptör proteinleri
- Hücre içi sinyal aktarımını sağlayan proteinler
- Transkripsiyon faktörleri
- Diğer düzenleyici proteinler olarak ayrılabilir.

*Sinyal Proteinleri:* TSH'nın tiroisitler üzerindeki etkisi bifazik olup düşük konsantrasyonlarda stimülan, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibitördür. TSH-R $\Rightarrow$ AC $\Rightarrow$ cAMP $\Rightarrow$ PKA yolunda TSH'nın uyardığı AC aktivitesi, tiroid neoplazmlarında normal dokuya göre fazladır. Diğer sinyal proteinlerinden en önemlisi bir antikor olan tiroid uyaran immünoglobulinlerdir (TSİ veya TSAb). TSİ, bir otoimmün hastalık olan Graves hastalığında, B lenfositlerdeki genlerin mutasyonu sonucu kodlanmaktadır. TSİ, tiroisitlerde TSH-R reseptörüne bağlanarak, TSH sinyal

yolunu aşırı uyarır ve sonuçta diffüz toksik guatr gelişir. Bazı Graves hastalıklı olgularda, TSI uyarımına bağlı tiroid kanseri gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Büyüme faktörlerinden EGF de tiroid hücrelerinde reseptörlere sahiptir ve diferansiye tiroid kanserleri normal tiroid dokusuna göre EGF'yi daha çok bağlar.EGF,bazı tiroid kanserlerinde büyüme ve invazyonu arttırıcı etkiye sahiptir<sup>9,65,66</sup>.

*Sinyal Reseptör Proteinleri:* Tiroid hücresinde,sinyal aktarım sistemlerinin aktive olabilmesi için uyanların, bazal membranda bulunan reseptörlere bağlanması gerekir.Tiroid onkogenezinde rol oynayan en önemli reseptörler,TSH-R ve Tirozin kinaz reseptörleridir(TRK). C-met onkogeni,reseptörlerin tirozin kinaz kısmını kodlamaktadır. Tiroid tümörlerinde bu onkogenin fazla ekspresyonu saptanmıştır. TRK geninin yeni adı NTRK1 olup, reseptörün tirozin kinaz kısmını kodlar.TRK aktivasyonuna bazı tiroid kanserlerinde rastlanmasına karşın, tiroid onkogenezindeki yeri ve prognostik faktör olarak kullanılabilmesi için elde yeterli veri yoktur<sup>9,65,66</sup>.

*Hücre İçi Sinyal Aktarım Proteinleri:*

G Protein:Mutasyon sonucu onkogen hale gelen gsp geninin eksprese ettiği Gs proteininin kontrolsüz aktivitesi sonucu cAMP yapımı artar.Bu yolla çekirdeğe gelen sinyaller tirositlerde proliferasyon ve fonksiyon artımına yol açar.Diğer bir deyişle sıcak nodul gelişebilir.Bu mutasyonun görülme oranı yaklaşık %30'dur.gsp gen mutasyonları, tiroidin hipofonksiyonel adenom ve karsinomlarında da ortaya çıkabilmektedir<sup>9,65,66</sup>.

Ras mutasyonları:Ras proteininin hücre içi sinyal aktarımında önemli rolü mevcuttur Tirositlerde cAMP artışına neden olur. Artan cAMP hücre bölünmesini uyarır. Tiroidin foliküler adenom ve karsinomlarında mutant K-ras, hiperplazi ve papiller karsinomlarında mutant H-ras ekspresyonu fazladır<sup>9,65,66</sup>.

Transkripsiyon Faktörleri: Sinyal aktarımının çekirdeğe ulaşması sonucu burada bulunan transkripsiyon faktörleri aktive edilir. Tiroid onkogenezinde rol oynayan en önemli transfaktörler aynı isimli proto-onkogenlerce eksprese edilen *myc,jun,fos* proteinleridir. Bu proto-onkogenlerde oluşan mutasyonlar sonucu,düzenleyici proteinlerin aşırı üretimi olmakta ve neoplazi ile sonuçlanmaktadır. Diğer bir transkripsiyon faktörü olan p53 proteinini kodlayan p53 geni, aynı zamanda bir tümör süpresör gendir.Bu protein hücre homeostazisinde önemli rol oynar. Hasarlı DNA'nın onarılmasında ve hücrelerin apoptozisini düzenleyici etkileri vardır. Genin nokta mutasyonlarında bu protein inaktive olur.Özellikle anaplastik ve kötü diferansiye tiroid kanserlerinde bu mutasyonlara sık rastlanır<sup>9,65,66</sup>.

Retinoblastom geni (Rb). 13q kromozomunda yerleşen bu gen hücre döngüsünü kontrol eder. Tiroid karsinomlarının yaklaşık %55'inde Rb alellerinde mutasyon saptanmıştır.

5q21 kromozomunda bulunan APC genindeki germinal mutasyon ailevi polipozis koli'ye neden olur.Rolü tam olarak bilinmemekle birlikte ailevi polipozisli (Gardner sendromu) hastalarda tiroid kanser insidansı artmış olarak bulunmuştur<sup>9,65,66</sup>.

## **2.11.TİROİD KANSERLERİ**

Tiroid kanserleri, tüm kanserlerin %1'inden az bir bölümünü oluşturur. En sık rastlanan endokrin kanserdir. Eğer uygun bir şekilde tedavi edilirse normal yaşam beklentisi elde edilir. Tiroid kanseri gelişiminde çeşitli etiyolojik faktörler rol alır<sup>1,3,67</sup>:

- Radyasyon: Özellikle çocukluk döneminde lenfoma veya timus büyümesi nedeniyle baş-boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması

- Cinsiyet: Erkeklerde rastlanma olasılığı daha sıktır: Genel olarak tiroid hastalıkları kadında sıktır; K/E: 8/1; ancak tiroid kanserli hastalarda kadın erkek oranı K/E : 2/1 dir. Böylece tiroide bir nodül saptandığında erkek hastanın daha fazla şüphe uyandırması gerekir.
- Guatrojenler: Kimyasal veya diyet(iyot eksikliği)
- Daha önce var olan tiroid hastalıkları: Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı
- Soliter veya dominant nodül varlığı: Multinodüler lezyonlara göre dominant nodüllerin malignite potansiyeli yüksektir.
- Aile anamnezi
- Nodüllerin sintigrafik özelliği: Soğuk nodüllerin malignite potansiyeti sıcak nodüllere göre daha fazladır.
- Etnik köken: Filipin ve Ukraynalılar
- Yaş: Gençlerde sıktır.

Tiroid kanserleri dünya sağlık örgütü( World Health Organization=WHO) tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

## **Epitelyal Tümörler**

### **BENİGN**

Foliküler adenom  
Diğerleri

### **MALİGN**

Diferansiye karsinom  
Papiller karsinom  
Foliküler karsinom  
İndiferansiye (anaplastik) karsinom  
İğ hücreli  
Dev hücreli  
Küçük hücreli  
Skuamoz hücreli karsinom  
Medüller karsinom

## **Non-epitelyal Tümörler**

### **BENİGN**

### **MALİGN**

Fibrosarkoma  
Diğerleri

## **Ender Görülenler**

Karsinosarkom  
Malign hemangioma  
Malign lenfoma  
Teratomlar

## **Sekonder(metastatik) Tümörler**

## **Sınıflandırılmayanlar**

## **Tümör Benzeri Lezyonlar**

### ***Tablo 5: Dünya Sağlık Örgütü tiroid kanseri sınıflaması***

Tiroid kanserleri iki ana epitelyal hücreden kaynaklanır. Papiller, foliküler, anaplastik karsinom primitif ön barsak kaynaklı hücrelerden gelişir. Bu hücreler tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludur. Medüller tiroid kanseri nöral

krestten(ultimobrankial) kaynaklanan C hücrelerinden gelişir. Kalsitonin yapımından sorumludur<sup>66,68</sup>.

Tiroid folikül hücrelerinden kaynaklanan tiroid kanserleri diferansiye ve indiferansiye(anaplastik) kanserler olarak ikiye ayrılır. Diferansiye tiroid kanserleri papiller ve foliküler kanserler; az diferansiye tiroid kanserleri ise anaplastik kanserlerdir<sup>66,68</sup>.

Diferansiye tiroid kanserlerinde, kanser hücresinde, kaynak tiroid hücrelerine ait birçok özelliğin halen korunduğu gözlenir. Bu özellik diferansiye tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot ile postop lokal nükslerin ve uzak metastazların belirlenmesine ve tedavi edilmesine olanak sağlar<sup>66,68</sup>.

Anaplastik karsinomlar da tiroid folikül hücrelerinden kaynaklanır; fakat bunlarda normal tiroid hücrelerine ait tüm özellikler kaybolur ve oldukça invazif özellikler taşırlar<sup>66,68</sup>.

Diferansiye tiroid kanserlerinde tedavi seçimi ve prognozu belirlemek amacıyla çeşitli sınıflama yöntemleri geliştirilmiştir<sup>2,3,9</sup>:

- AGES sınıflaması:1987'de Mayo Clinic tarafından AGES sınıflaması ortaya konmuştur. **A**ge: yaş, **G**rade, **E**xtrathyroideal invasion and metastases (extratiroideal invazyon ve metastaz), tumor **S**ize( tümörün büyüklüğü).  
Düşük risk gurubunu genç, iyi diferansiye tümörü olan, tümör boyutu küçük olan ve metastazı olmayan hastalar oluşturur.
- MACIS sınıflaması: AGES sınıflamasının modifiye edilmesiyle ortaya çıkmıştır: Uzak **M**etastaz, **A**ge(yaş), **C**ompleteness of original surgical resection( cerrahi rezeksiyonun yeterliliği), extratiroideal **I**nvazyon, **S**ize(tümörün büyüklüğü).

- AMES sınıflaması: **A**ge(yaş), **M**etastaz, **E**kstratiroideal yayılım, **S**ize(tümörün büyüklüğü)

### **TNM sınıflaması**

Uluslar arası kanser birliği( İnternational Union Against Cancer: IUAC) ve Amerikan kanser komisyonu( American Joint Comission on Cancer: AJCC) tarafından onaylanan ve en yaygın kullanılan sınıflama yöntemidir<sup>3</sup>.

TNM sınıflamasında **T** : tümör büyüklüğü, **N** :lenf nodu, **M** : uzak metastaz değerlendirmesi yapılır.

AJCC'nin 2002'de yeniden düzenlediği TNM sınıflaması:

#### Primer tümör(T):

TX :Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0 :Primer tümör bulgusu yok.

T1 :Tümör ≤ 2cm, tiroide sınırlı

T2 :2cm < tümör < 4cm, tiroide sınırlı

T3 :Tümör > 4cm, tiroide sınırlı veya tiroid dışına minimal yayılımı olan herhangi bir tümör.

T4a :Tiroid kapsülünü aşmış, subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren siniri tutmuş tüm tümörler.

T4b :Prevertebral fasyayı invaze eden, karotid arter veya mediastinal damarları saran tümörler.

Bölgesel Lenf Nodları (N): Santral, lateral, servikal ve üst mediastinal lenf nodlarını içerir.

NX :Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0 :Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1 :Bölgesel lenf nodu metastazı var:

N1a :6. seviye lenf nodlarına metastaz: Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delfian lenf nodu

N1b :Unilateral, bilateral, kontralateral servikal lenf nodları veya süperior mediastinal lenf nodları

Uzak Metastaz (M):

MX :Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0 :Uzak metastaz yok

M1 :Uzak metastaz var.

EVRELEME

45 yaşından küçük:

Evre1 :Herhangi T, Herhangi N, M0

Evre2 : Herhangi T, Herhangi N, M1

45 yaşından büyük:

Evre1 :T1, N0, M0

Evre2 :T2, N0, M0

Evre 3 :T3, N0, M0

T1-3, N1a, M0

Evre 4a :T4a, N0-1a, M0

T1-4a, N1b,M0

Evre 4b :T4b, herhangi N, M0

Evre 4c :Herhangi T, herhangi N, M1



## 2.11.1.DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

### 2.11.1.A.PAPİLLER TİROİD KANSERİ (PTK):

Tiroidin en sık rastlanan malign hastalığıdır. Tüm tiroid kanserlerinin %80'inden sorumludur. Çocuklarda ve radyasyona maruz kalan bireylerde gelişen predominant kanserdir. Kadın erkek oranı 2/1' dir. Ortalama 30-40 yaş arasında görülür. Çoğu hasta ötiroiddir ve boyunda yavaş büyüyen ağrısız bir kitle ile kendini gösterir. Kitlenin lokal invazyon göstermesiyle birlikte disfaji, disfoni, dispne şikayetleri ortaya çıkar. Özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde lenf nodu metastazı sıktır ve en belirgin semptom olarak ortaya çıkabilir. Teşhis kitleden İİAB ile konabilir. Başlangıçta uzak metastaz nadirdir; fakat hastalığın seyri sırasında %20 oranında görülür. En sık uzak metastaz akciğere olur. Bunu kemik, karaciğer ve beyin takip eder<sup>2,9,66,68</sup>.

Histolojik olarak hücreler papiller projeksiyonlar gösterebilirler veya papiller ve foliküler yapıların karışımı olabilir veya pür foliküler patern gösterebilir( foliküler varyant). Teşhis, karakteristik hücresel değişikliklerle ortaya konur.Hücrelerin nükleusu tipik olarak buzlu cam görünümündedir. Nükleusta, İİAB ile teşhis konulmasını sağlayan intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar vardır. Bunlara Orphan Annie nükleusu denir. Psammom cisimcikleri yapraksı, kalsifiye yapıdadır. Olguların %50'sinde görülür. Tiroid dokusu içinde görüldüğünde tiroid papiller karsinomu için patognomoniktir. Multifokalite papiller tiroid kanserlerinde sıktır ve %85 oranında görülür, servikal lenf nodu metastazından sorumludur. Papiller tiroid kanserinde trakea, özofagus, rekürrent laringeal sinir gibi çevre dokulara invazyon nadirdir<sup>2,9,66,68</sup>.

*Papiller mikrokarsinom ( okkült papiller karsinom):* Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 1 cm'den küçük tümörler papiller mikrokarsinom olarak kabul edilir. Mikropapiller karsinomun yeni tanımı, 1cm'den küçük, tiroid kapsülü dışına lokal invazyon veya angioinvazyon göstermeyen ve lenf nodu metastazı olmayan tümörlerdir. Non-palpablıdır ve genellikle tesadüfi olarak operasyon esnasında görülür. Tiroidektomi sonrasında sürvi, normal popülasyondan farksızdır<sup>2,9,66,68</sup>.

*Prognostik faktörler:* Genel olarak papiller tiroid kanserli hastalarda prognoz mükemmeldir ve on yıllık yaşam beklentisi %95'in üzerindedir<sup>69</sup>. Genç hastalarda, iyi diferansiye tümörlerde, primer lezyonun küçük olduğu ve uzak metastazın olmadığı durumlarda prognoz iyidir.

Lenf nodu metastazı da prognozu etkileyen faktörlerden biridir ve lenf nodu metastazının lokorejyonel rekürrens üzerine olan etkisi çeşitli yazarlar tarafından ortaya konmuştur<sup>70,71,72</sup>. Lenf nodu metastazı mikrometastaz ve makrometastaz olarak ikiye ayrılır. Lenf nodunda  $\leq 2$ mm çaplı metastatik depozitlerin bulunması mikrometastaz olarak tanımlanır<sup>69</sup>.

Makroskopik lenf nodu metastazının lokorejyonel nüksü arttırdığı ve sürvide azalmaya neden olduğu kabul görmüştür. Bunların agresif bir şekilde cerrahi olarak ve adjuvan radyoaktif iyotla tedavi edilmesi gerekir<sup>69</sup>.

Mikrometastazların ise adjuvan radyoaktif iyot tedavisi ile lokorejyonel nüks ve sürvi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>69</sup>.

Kötü prognoz belirteçleri olarak çeşitli moleküler ve genetik faktörler gösterilmiştir: DNA anöploidisi, TSH uyarısına karşı azalmış cAMP, epidermal büyüme faktörüne fazla bağlanma, N-ras ve gsp mutasyonlarının varlığı, p53 mutasyonu varlığı ve c-myc fazlalığı<sup>9</sup>.

Cerrahi Tedavi: Daha önce belirtilen herhangi bir sınıflamaya göre kötü prognoz göstergesi olan her hastaya total veya totale yakın tiroidektomi yapılması gereklidir. Eğer hastaya herhangi başka bir nedenden dolayı tiroidektomi yapıldıktan sonra mikropapiller karsinom saptanmışsa ünilateral lobektomi ve istmektomi yeterlidir; fakat damar invazyonu, multifokalite veya sınır pozitifliği varlığında bilateral total tiroidektomi yapılmalıdır<sup>9,68,73</sup>.

İyi prognostik göstergelere sahip kanserlerde optimum tedavi tartışmalıdır. Total tiroidektomi, reküransı azaltabileceği gibi adjuvant radyoaktif iyot tedavisine ve serumTg takipleri ile rekürrent hastalığın tesbitine olanak sağlar. %1 oranında görülen anaplastik tiroid kansere dönüşme olasılığını ortadan kaldırır. Artmış komplikasyon riskine sahip olan reoperasyon ihtiyacını azaltır<sup>9,68,73</sup>.

Total tiroidektomi ile beraber yapılan modifiye radikal boyun disseksiyonu sadece palpabl lenf nodu varlığında endikedir.

PTC'de total tiroidektomiden sonra I-131 ablasyonu ve TSH süpresyonu uygulandığında en düşük rekürrens ve en iyi yaşam süresi elde edilir<sup>9,68,73</sup>.

#### 2.11.1.B.FOLİKÜLER TİROİD KANSERİ(FTK):

Tiroid kanserlerinin %10 unu oluşturur ve iyot eksikliği olan bölgelerde görülür. Ortalama 50 yaş civarında görülür. Sıklıkla soliter bir nodül olarak ortaya çıkar. Bazen uzun süre mevcut olan guatrın hızla büyümesi şeklinde de görülebilir. Papiller tiroid kanserinden farklı olarak ilk klinik belirtiler başladığında servikal lenfadenopati görülmez; fakat uzak metastaz yapmış olabilir. Damar invazyonu sıktır ve kan yoluyla akciğer kemik ve beyin gibi uzak organlara metastaz yapar. İİAB benign foliküler lezyonlarla FTK arasında ayırım yapamaz; dolayısıyla eğer

uzak metastaz yoksa preoperatif tanı zordur. Yaşlı erkek hastada >4cm tümör büyük bir olasılıkla maligndir<sup>9,68,73</sup>.

FTK'de malignite kapsül ve vasküler invazyonla tanımlanır<sup>9,68,73</sup>.

Cerrahi tedavi ve prognoz: İİAB ile foliküler lezyon tanısı konan hastada %80 benign adenom olduğundan hastaya yapılacak ameliyat ilk planda lobektomi olmalıdır. Yaşlı ve 4 cm'den büyük nodülü olan hastalarda malignite olasılığı %50 olduğundan bu hastalarda ilk ameliyat olarak total tiroidektomi uygulanabilir. İntraoperatif frozen-section pek fayda sağlamaz; kanser teşhisi konulduğunda total tiroidektomi uygulanmalıdır. Eğer tümör <1cm ise ve minimal invazif karakterde ise prognoz iyidir ve tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmayabilir.

Hastanın 50 yaşından büyük olması, tümör büyüklüğünün 4cm'den fazla olması, belirgin damar invazyonunun olması, ekstratiroideal invazyon göstermesi, teşhis esnasında uzak metastaz olması kötü prognostik faktörlerdir<sup>9,68,73</sup>.

#### 2.11.2.HÜRTHLE HÜCRELİ KARSİNOM (HHK):

Tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre foliküler tiroid kanseri türevidir. FTK gibi damar ve kapsül invazyonuyla karakterizedir ve İİAB ile tanı konulamaz. FTK'dan şu özellikleriyle ayrılırlar: daha fazla multifokal ve bilateral özellik gösterirler, radyoaktif iyodu tutmazlar, lokal lenf nodu metastazları ve uzak metastaz daha sıktır, daha yüksek mortalite oranlarına sahiptirler<sup>9,68,73</sup>.

Tedavi FTK'da olduğu gibidir. Bu hastalarda medüller tiroid karsinomunda olduğu gibi rutin olarak santral lenf nodları disseke edilmelidir. Eğer lateral lenf nodları palpe ediliyorsa modifiye radikal boyun disseksiyonu uygulanmalıdır<sup>9,68,73</sup>.

### 2.11.3.MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU (MTK) :

MTK, tüm tiroid malignitelerinin %5'ini oluşturur ve kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Çoğunluğu sporadik olarak oluşmakla birlikte %25'i MEN 2A ve MEN2B, familial MTK gibi çeşitli kalıtsal sendromlarla birlikte görülür. Bu sendromlardan RET proto-onkogeni sorumlu tutulmaktadır.

MTK boyunda bir kitle ve bununla birlikte gelişen palpabl lenfadenopati ile belirti verir. Kitle ağırlıdır ve lokal invazyon sonucunda disfaji, dispne, disfoni ortaya çıkar. Hastalığın seyri sırasında kan yoluyla akciğer, kemik ve karaciğer metastazı meydana gelir. Sıklıkla 50-60 yaş civarında görülmekle birlikte ailevi sendromlarda daha erken yaşlarda görülür. MTK'da kalsitoninin yanı sıra CEA da salgılanır<sup>9,68,74,75</sup>.

MTK sporadik olgularda unilateraldir; fakat familial olgularda bilateral ve multisentriktir. Familial olgularda C hücre hiperplazisi premalign lezyon olarak kabul edilir. Amiloid varlığı diyagnostiktir. İİAB ile sitolojik tanı konur.

Tedavide bilateral total tiroidektomi ve bilateral santral boyun disseksiyonu yapılmalıdır. Tümörün çapı ve lenf nodu tutulumu arasında doğru ilişki vardır. Bunun için, eğer tümörün çapı >2 cm ise tümörün olduğu tarafa modifiye radikal boyun disseksiyonu eklenmelidir<sup>9,68,74,75</sup>.

Prognoz evreye bağlıdır. Ayrıca familial MTK'de prognoz en iyidir; bunu sırasıyla MEN 2A, sporadik MTK ve MEN 2B takip eder<sup>9,68,74,75</sup>.

### 2.11.3.ANAPLASTİK KARSİNOM (ATK):

Tüm tiroid karsinomlarının %1'ini oluşturur. 7. ve 8. dekatta görülür ve kadınlarda sıktır. Tipik olarak uzunca bir süre boyunca var olan bir kitlenin hızlıca büyümesi şeklinde belirti verir ve ağırlı olabilir. Dispne, disfaji, disfoni sık şikayetlerdir. Kitle

evre dokulara fikse veya ülsere olabilir. Palpabl lenf nodları genellikle teŖhis anında mevcuttur. TeŖhis İİAB ile konur<sup>9,68</sup>.

ATK , tiroidin en agresif ve kötü prognozlu karsinomudur. TeŖhisten sonra sürvi çoğunlukla 6 ayı geçmez. Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi birlikte uygulanır<sup>9,68</sup>.

### 3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Hashimoto tiroiditinin papiller tiroid kanserinin prognostik göstergeleri üzerine olan etkisini kendi hastanemizde araştırılmıştır.

Bunun için Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2001 ve 2007 yılları arasında tiroidektomi yapılmış olan hastalar taranmıştır. Bunlar arasından papiller tiroid kanseri olan 105 hasta incelemeye alınmıştır. Yaşı 17'nin altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Patoloji lamları arşivden çıkarılmış ve yapılan retrospektif incelemede, papiller tiroid kanserli hastalarda tümör dışı dokuda Hashimoto tiroiditi araştırılmıştır. Hastalar, tümör dışı dokuda Hashimoto tiroiditi varlığı veya yokluğuna göre ikiye ayrılmış ve her iki grup ekstratiroideal yayılım, tiroid dışı metastaz, tümör boyutu yönünden incelemeye alınmıştır. Ekstratiroideal yayılımı değerlendirmek için tiroid kapsül invazyonu ele alınmıştır. Tiroid dışı metastaz değerlendirilmesinde ise papiller tiroid kanserlerinin en sık metastaz yaptığı bölge olan boyun lenf nodları ele alınmıştır. Bu amaçla, operasyon esnasında görülen palpabl servikal lenf nodlarından alınan örneklerin patoloji sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların opere edildikleri zamanki yaşları ve cinsiyetleri de çalışmamıza dahil edilmiştir.

İstatistiksel İnceleme:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA)programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, tümör çaplarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U test; kapsül invazyonu ve tiroid dışı metastazın Hashimoto'ya göre değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4.BULGULAR

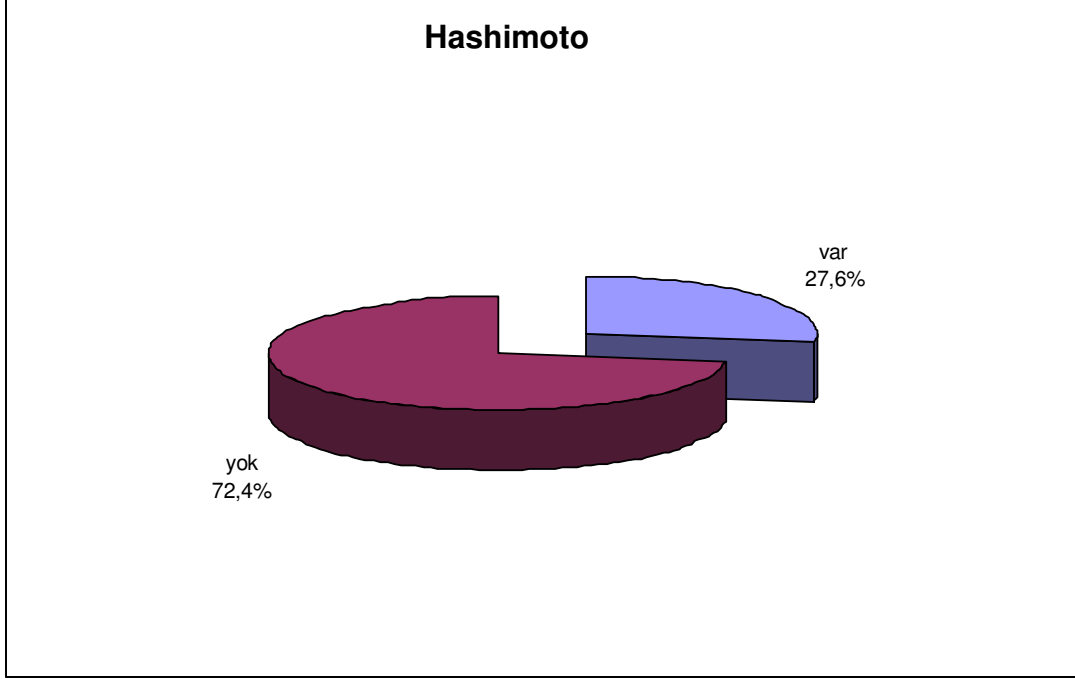
Çalışma 2001-2007 tarihleri arasında Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplam 105 papiller tiroid kanser olgusu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 17 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $45,00 \pm 13,23$  olarak bulunmuştur. Olguların 20 (%19) erkek; 85 (%81,0) kadındır. Tümör çapı ölçümleri 0,2 cm ile 6 cm arasında değişmekte olup ortalama  $1,75 \pm 1,33$  cm olarak saptanmıştır. Hastaların 29'unda tümör dışı dokuda Hashimoto tiroiditi saptanmıştır; diğer hastalarda ise non-tümoral alanda nodüler hiperplazi izlenmiştir. Hastaların 27'sinde mikropapiller kanser saptanmıştır; yani tümör çapının 1 cm'nin altında olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 6: Olguların tanımlayıcı özelliklerin dağılımı**

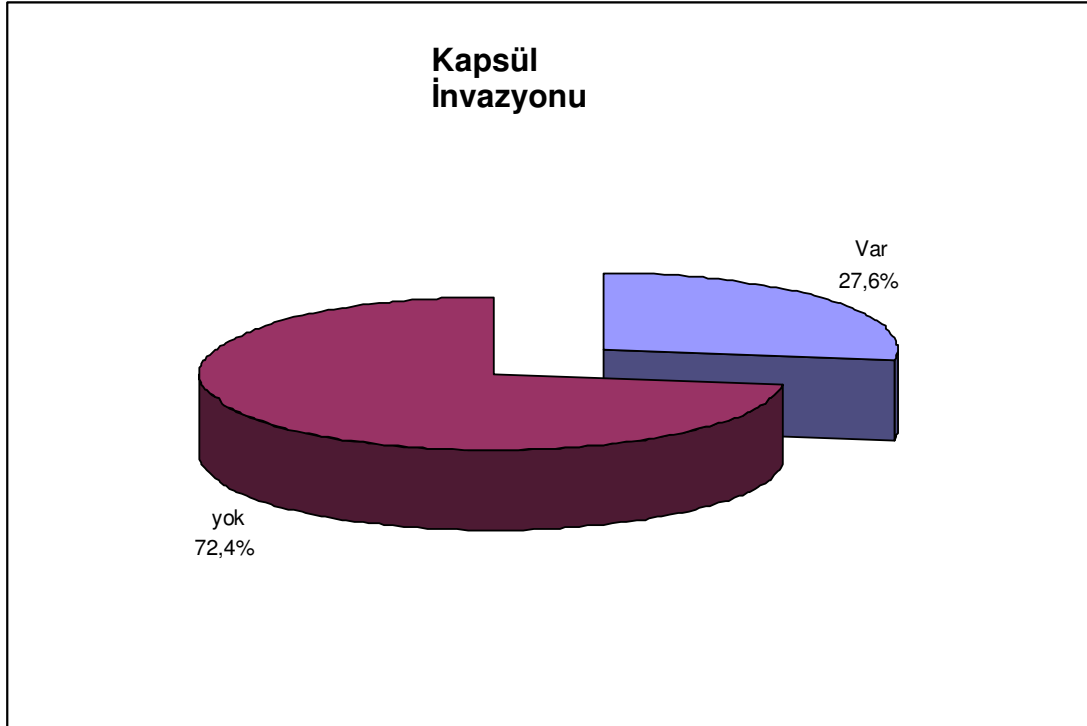
		n	%
<b>Hashimoto</b>	<b>Var</b>	29	27,6
	<b>Yok</b>	76	72,4
<b>Tiroid Kapsül İnvazyonu</b>	<b>Var</b>	29	27,6
	<b>Yok</b>	76	72,4
<b>Tiroid dışı metastaz</b>	<b>Var</b>	10	9,5
	<b>Yok</b>	95	90,5



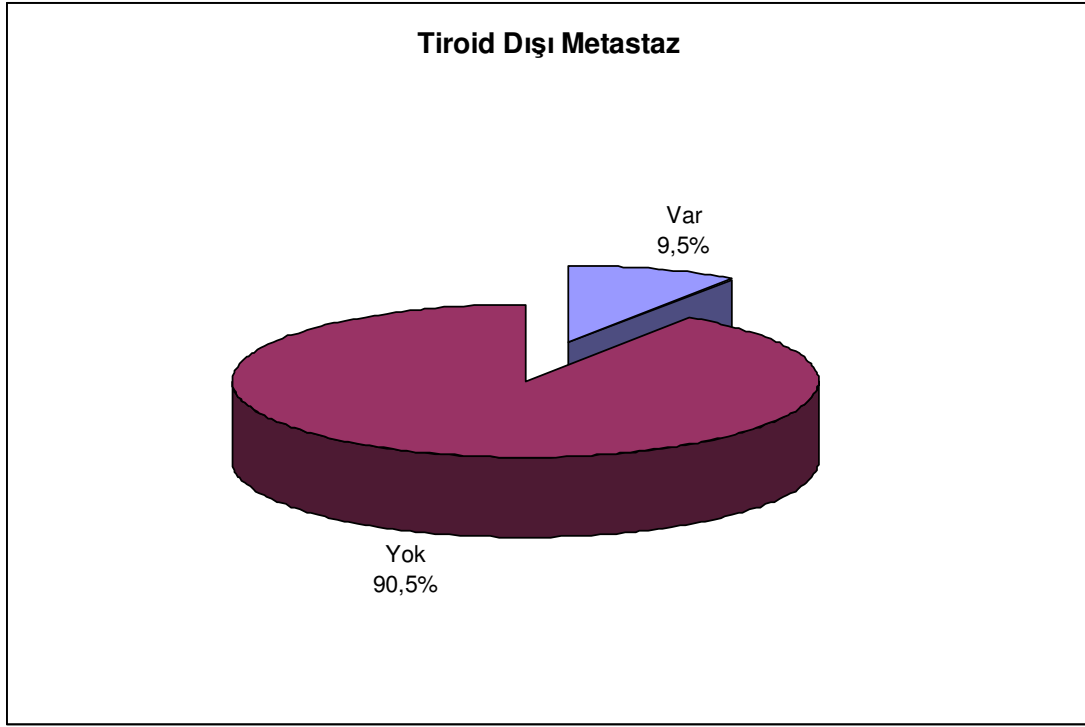
Olguların 29(%27.6)'unda Hashimoto tiroiditi saptanmıştır. Yine 29(%27.6) hastada kapsül invazyonu görülmüştür, 10(%9.5) hastada ise tiroid dışı metastaz tesbit edilmiştir.



**Şekil 2: Olguların Hashimoto tiroiditi varlığına göre dağılımları**



**Şekil 3: Olguların kapsül invazyonuna göre dağılımları**



**Şekil 4: Olguların tiroid dışı metastaz durumuna göre dağılımları**

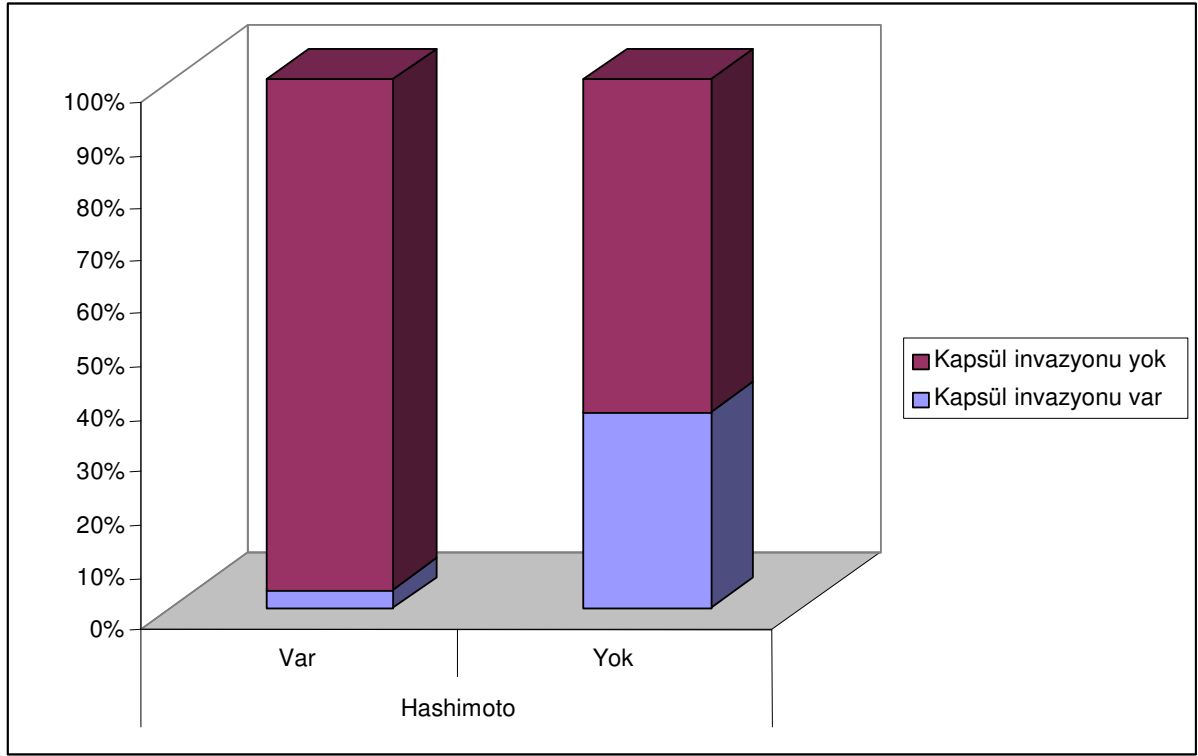
**Tablo 7: Hashimoto durumuna göre kapsül invazyonu değerlendirmesi**

		Hashimoto		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Kapsül İnvazyonu	Var	1 (%3,4)	28 (%36,8)	<b>0,001**</b>
	Yok	28 (%96,6)	48 (%63,2)	

• : Ki kare test

\*\*p<0,01

Hashimoto tiroiditi varlığı ile tiroid kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ters ilişki saptanmıştır (p<0,01).



**Şekil 4: Hashimoto durumuna göre kapsül invazyonu dağılımı**

**Tablo 8: Hashimoto durumuna göre tiroid dışı metastaz değerlendirilmesi**

		Hashimoto		*p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Tiroid dışı metastaz	Var	1 (%3,4)	9 (%11,8)	<b>0,190</b>
	Yok	28 (%96,6)	67 (%88,2)	

\* : Ki kare test

Hashimoto tiroiditi olan ve olmayan gruplar arasında tiroid dışı metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9: Hashimoto durumuna göre tümör çapı değerlendirmesi**

		Tümör Çapı		*p
		Ort±SD	Medyan	
Hashimoto	Var	1,48±0,94	1,40	<b>0,475</b>
	Yok	1,85±1,45	1,50	

• : Mann Whitney U test

Hashimoto tiroiditi olan ve olmayan gruplar arasında tümör çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanseridir<sup>2,3</sup>. Genellikle yavaş seyir gösterdiklerinden prognoz iyidir ve eğer uygun bir şekilde tedavi edilirse normal yaşam beklentisi elde edilir<sup>1</sup>.

Tiroid kanseri risk faktörleri çok çeşitlidir. Yaş, cinsiyet, tiroid bezinde soliter veya dominant bir nodül olup olmaması, etnik köken, boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması, aile öyküsü, diyetle iyot eksikliği, daha önce var olan tiroid hastalıkları( koloidal nodüler guatr, Graves Hastalığı) gibi çeşitli faktörler tiroid kanseri gelişmesinde rol oynayabilir<sup>1,4</sup>.

Hashimoto tiroiditi ile diferansiye tiroid kanserleri, özellikle papiller tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğu çeşitli klinikler tarafından araştırılmıştır. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid kanserinde ortak hücre içi sinyal aktarım proteinleri olduğu gösterilmiştir.

Neoplastik transformasyonda hücre içi sinyal aktarım yollarında birtakım değişiklikler meydana gelir ve bu da hücre içi kontrol mekanizmalarının yok olmasına neden olur<sup>56</sup>. Bu hücre içi kontrol mekanizmalarından PI3K(fosfotidil inositol 3 kinaz) hücrenin yaşam ve apoptozu arasındaki dengede kritik bir rol oynar<sup>57,58</sup>. PI3K aktivasyonu Akt proteinlerini fosforiller, bu yolla aktive olan Akt pro-apoptotik sinyalleri baskılar ve tümör oluşumuna katkıda bulunur<sup>57</sup>.

Miyakawa ve arkadaşları pAkt(fosforile Akt=aktive Akt) geninin ekspresyonunun PTK'de ve kronik enflamasyonda, normal dokuya oranla attığını göstermişlerdir. Bunun sonucu olarak da pAkt'ın Hashimoto tiroiditi zemininde neoplastik transformasyona neden olduğunu öne sürmüşlerdir<sup>78</sup>.

Dailey ve arkadaşları, Hashimoto tiroiditinin PTK insidansını arttırdığını göstermişlerdir. Hashimoto tiroiditi tek başına olduğunda, PTK ile birlikte olduğunda ve tek başına PTK'da fosforile; yani aktive Akt1 ve Akt2 proteinlerinin fazla olduğunu göstermişlerdir<sup>51,61</sup>.

Shawn ve arkadaşları, Hashimoto tiroiditi ile PTK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlar ve hem Hashimoto'da hem de PTK'de Akt1 ve Akt2 genlerinin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir<sup>5</sup>.

Ott ve arkadaşları, tiroid kanserli 161 hastayı incelemişler ve bu hastalar içerisinde Hashimoto ve PTK birlikteliğini %38 olarak bildirmişlerdir<sup>6</sup>.

Singh ve arkadaşları, PTK'li 388 hastayı incelemiş ve PTK ve Hashimoto birlikteliğini %15 olarak ortaya koymuşlardır<sup>7</sup>. Cipolla ve arkadaşları ise PTK'li 89 hastayı incelemişler ve PTK'de Hashimoto insidansını %27 olduğunu göstermişlerdir<sup>8</sup>.

Bu çalışmada ise 105 papiller tiroid kanserli hastanın 29'unda; yani %27.6'sında Hashimoto tiroiditi saptanmıştır, bu da literatür ile uyumludur.

Pollock ve Sprong, Hashimoto tiroiditini premalign bir lezyon olarak değerlendirmiş ve total tiroidektomi önermişlerdir<sup>76</sup>. Buna karşılık Hirabayashi ve Lindsay Hashimoto'nun premalign bir lezyon olmadığını ve kronik tiroiditli PTK olgularının daha iyi bir prognoza sahip olduklarını ortaya koymuşlardır<sup>77</sup>.

Loh ve arkadaşları tiroid kanseri ve Hashimoto arasındaki ilişkiyi incelemiş ve papiller tiroid kanserli hastaların, eğer beraberinde Hashimoto tiroiditi var ise daha iyi bir prognoza sahip olduğu sonucuna varmışlardır<sup>62</sup>.

Buna karşılık, Shawn ve arkadaşları ise PTK'li ve Hashimoto'lu hastaları ekstratiroideal tümör invazyonu ve lenf nodu pozitifliği yönünden araştırmış ve anlamlı bir ilişki görmediklerini bildirmişlerdir<sup>5</sup>.

Bunun üzerine, Hashimoto tiroiditinin PTK prognozu üzerine olan etkisini araştırmak için hem Hashimoto tiroiditinde hem de PTK'da ortak olan Akt'ın tümör üzerinde etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Akt'ın PI3K aracılı hücre proliferasyonunu arttırdığı ve kanser invazyonunu azalttığı düşünölmüştür. Yoeli ve arkadaşları, fare modelinde, hücre proliferasyonunun artmasının ve akciğer metastazının azalmasının Akt1 aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>63</sup>.

Bu çalışmada ise, Hashimoto tiroiditinin, papiller tiroid kanseri prognostik faktörlerini olumlu yönde etkilediği görölmüştür.

Diferansiye tiroid kanserlerinde prognostik faktörleri belirlemek amacıyla çeşitli sınıflama yöntemleri geliştirilmiştir<sup>2,3,9</sup>.

AGES sınıflamasında age:yaş, grade, ekstratiroidal invazyon ve metastaz ve size: tümörün büyüklüğü değerlendirilir.

MACIS sınıflamasında uzak metastaz, age:yaş, completeness of surgical resection( cerrahi rezeksiyonun yeterliliği), ekstratiroidal invazyon, size: tümörün büyüklüğü değerlendirilir.

AMES sınıflamasında ise age:yaş, metastaz, ekstratiroidal yayılım, size:tümörün büyüklüğü değerlendirilir.

TNM sınıflamasında da tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz açısından değerlendirme yapılır.

Bu sınıflama yöntemlerinin hepsinde, ortak prognostik faktörler: Ekstratiroidal yayılım, tiroid dışı metastaz ve tümör büyüklüğüdür.

Düşük risk gurubunu genç, iyi diferansiye tümörü olan, tümör boyutu küçük olan ve metastazı olmayan hastalar oluşturmaktadır.

Bu alışmada Hashimoto tiroiditi ile tiroid dışı metastaz ilişkisi araştırıldığında 95 hastanın 10'unda; yani %9.5'inde tiroid dışı metastaz bulunmuştur. Bu hastaların %3.4'ünde Hashimoto tiroiditi gözlenmiştir. Bu bulgularla, tiroid dışı metastaz ve Hashimoto tiroiditi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

Ayrıca bu çalışmada, Hashimoto tiroiditi ile tümör büyüklüğü arasındaki ilişki araştırılmış ve Hashimoto tiroiditli hastaların ortalama tümör çapı 1.4 cm iken diğer hasta grubunun tümör çapı 1.5 cm olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

Bu çalışmada, papiller tiroid kanserli hastaların 29'unda; yani %27.6'sında tiroid kapsül invazyonu saptanmıştır. Kapsül invazyonu olan hastalar içerisinde Hashimoto tiroiditli hastalar araştırıldığında bunların sadece bir tanesinde; yani %3.4'ünde kapsül invazyonuna rastanmıştır. Hashimoto tiroiditli hastaların 28'inde; yani %96.6'sında tiroid kapsül invazyonuna rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditi ile tiroid kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve Hashimoto tiroiditinin papiller tiroid kanseri ile birlikte olduğu olgularda tiroid kapsül invazyonunun, sadece papiller tiroid kanseri olan hastalara göre daha az olduğu sonucuna varılmıştır( $p<0.01$ ).



## 6. SONUÇLAR

Tiroid kanseri, en sık rastlanan endokrin sistem kanseridir. Diferansiye tiroid kanserlerinden biri olan papiller tiroid kanseri, tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur.

Diferansiye tiroid kanserli hastaların tedavisinde temel tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi tedavide kullanılacak yöntem seçimi, kanserin prognostik faktörleri göz önüne alınarak yapılır. Kötü prognostik faktöre sahip tümörlere daha agresif bir tedavi yapılırken, iyi prognostik faktörlere sahip tümörlerde agresif tedaviden kaçınılmalıdır. Böylece, gereksiz agresif tedavinin yaratabileceği morbiditenin de önlenmesi sağlanmış olur.

Hashimoto tiroiditinin, cerrahi tedavinin sınırlarını belirleyen bu prognostik göstergelerle yakın ilgisi vardır.

Literatürde, Hashimoto tiroiditinin papiller tiroid kanseri prognozu üzerinde hem olumlu etkileri olduğunu gösteren, hem de bunun aksini savunan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada ise, Hashimoto tiroiditinin papiller tiroid kanseri prognozu üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mark HB, Robert B. Thyroid disorders.In The Merck Manual, 17<sup>th</sup> ed. Edit. Mark HB, Robert B. Merck Research Laboratories. NJ,p:81-100;1999.
2. Özgültekin R, Emiroğlu M. Diferansiye tiroid kanserinde cerrahi patoloji. Düren M.(ed). Tiroid Kanseri.1. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İst.s: 35, 2005.
3. DeLellis RA, Williams ED.Thyroid and parathyroid tumors; introduction.In Tumors of Endocrine Organs, World Health Organization Classification of Tumors.Edit. Ronald ADL, Ricardo VL, Phillip UH, Charis E., 1<sup>st</sup> ed., Lyon,p:51,2004.
4. Naweed R, Manish D, Phill M., et al. Risk factors for well differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease, Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2008; 139:21-6.
5. Shawn DL, Lindsey NJ, Taylor SR, et al: Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of PI3K/Akt Pathway . J Am Coll Surg 2007; 204:764-75.
6. Ott RA, Mc Coll AR, Mc Henry C, et al: The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. Am Surg 1987; 53: 442-5.
7. Singh B., Shaha AR, Triverdi H, et al: Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Impact on presentation, management and outcome. Surgery 1999;126:1070-7.
8. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al:Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. Am Surg 2005;71:874-8.
9. F.Charles B, Dana KA, Timothy RB, David LD, John GH, Raphael EP. Schwartz's Principles of Surgery.8<sup>th</sup> ed. Mac Graw Hill,NY,p: 1395-1429,2005.

10. John E. Skandalakis, Gene LC, Thomas AW, Roger SF, Andrew NK, Lee JS, Panajiotis NS, Petros SM. Sakandalakis Cerrahi Anatomi. Palme Yayıncılık, Ankara,s: 47-73; 2008.
11. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duy QY, Textbook of Endocrine Surgery, W.B.Sounders, Philadelphia, p:8-14,1997.
12. Garden OJ, Bradburry AW, Forsyth JLR, Parks RW, Principles and Practice of Surgery, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, Spain,p: 390-412;2007.
13. Bükey Y. Tiroid kanserinde rejyonel metastaz ve boyun disseksiyonları. Düren M.(ed), Tiroid Kanseri,1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İst.s: 35, 2005.
14. Gemenjager E, Heitz PY, Martina B. Selective treatment of differentiated thyroid carcinoma. World J Surg 1997;21: 546-52.
15. Fiend JR, The head and neck in : Haagensen CD, Fiend CR, Slanetz CA Jr, Weinberg JA. The lymphatics in cancer, Philadelphia, W.B.Saunders, 1972.
16. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Surg 1996; 172: 692-4.
17. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ.(ed). Temel Cerrahi, 2.baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara,s: 1523-4, 1996.
18. Bouknight AL. Thyroid physiology and function testing. Otolaryng. Clin N Am 2003;36:9-15.
19. Kopp P, Thyroid hormone synthesis, in: Lewis E.B., Robert D.U., Werner & Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text; 9<sup>th</sup> ed., LWW. Philadelphia.p: 52-67,2005.

20. İşgör A. Tiroid hormon sentezi. İşgör A(ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahi tedavisi. 1. baskı. Avrupa Tıp Kitapçılık, İst. s: 81-96, 2000.
21. Yıldırım S, İşgör A, Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A(ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahi tedavisi. 1. baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık, İst., s: 139-49; 2000.
22. Toft AD, Beckett GJ. Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport. İn: Lewis EB, Robert DU, Werner & Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text. 9<sup>th</sup> ed., LWW. Philadelphia. p: 52-67; 2005.
23. Seth J, Kellett HA, Caldwell G, et al: A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone; A replacement for the thyrotropin releasing hormone test. BMJ 1984; 239:1334.
24. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, et al: A new strategy for thyroid function testing. Lancet 1985. 1117.
25. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13:3.
26. Kaye TB, Thyroid Function Tests; Application of new methods. Postgrad Med 1993; 94:1-81.
27. Spencer CA, Nicoloff JT. Serum TSH measurement: a 1990 status report. Thyroid Today 1990. 13:1.
28. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Harrison's Principle of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill. NY. p: 2014-5; 1998.
29. Springer AP, Clinical approach to thyroid function testing. Falk S.E. Thyroid Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Raven, Philadelphia. p: 4:41-45; 1997.

30. Lewis EB. Thyroid İmaging. Edit. Lewis EB, Robert DU. Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 9<sup>th</sup> ed. LWW, Philadelphia, p:42;2005.
31. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A.(ed), Tiroid Hastalıklar ve Cerrahisi; Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, p:169-75;2000.
32. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirch JC. Diagnostik Imaging of Thyroid Gland. Falk SE(ed). Thyroid Disease, 2nd ed. Lippincott Raven, Philadelphia. p:9:135-45, 1997.
33. Wilson AG, O'mara BE. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body İmaging with Isotopes. Falk SE(ed). Thyroid Disease. 2nd ed. Lippincott Raven, Philadelphia. p:9:135-45, 1997.
34. İnce Ü. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tekniği. İşgör A.(ed) Tiroid hastalıkları ve cerrahi tedavisi, 1.baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık, İst., s:187-194;2000.
35. Caraci P, Replinger D, Joel T, et al: Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. B J Surg 2002; 1:5.
36. Giordadze T, Haymart M, Adler B.A, et.al: Does the fine-needle aspiration diagnosis of the Hurtle cell neoplasm/follicular neoplasm with the oncocytic features denote increased risk of malignancy? Diagn Cytopathol 2004; 31:307.
37. Özgültekin R, Temiz M, Diferansiye tiroid kanserlerinde preoperatif tanı yöntemleri. Düren M(ed), Tiroid Kanseri. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İst. s: 9-18 , 2005.

38. Leenhardt L, Jackson L, Manish D, et al: Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of non-palpabl thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1994; 84:24.
39. Hangag P, Vieni S, Pierotti M, et al: Usefulness of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of patients with non-palpabl thyroid nodules. Thyroid 1998; 8:989.
40. Oğuz M, Cihan A, İşgör A, Tiroiditler. İşgör A(ed) Tiroid hastalıkları ve cerrahi tedavisi. 1.baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık, İst.,s: 465-72;2000.
41. Ünal G. Tiroid Hastalıkları. 1. baskı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul,s: 260-72;2000.
42. Chistiakov DA. Immunogenetics of Thyroiditis. J Autoimmune Dis 2005; 2:1, 471-7.
43. Greiner DL, Handler ES, Nakano K, et al: Absence of the RT-GT cells in diabetes-prone BB/W rats. J Immunol 1986; 136:148-51.
44. Wick G, Brezinschek HP, Hala K, et al: An animal model for spontaneous autoimmune thyroiditis. Adv Immunol 1989; 47:433-500.
45. Martin A, Dravies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease. Thyroid 1992; 2:247-61.
46. Bottazzo GF, Pujol BR, Hanafusa T, et al: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet 1983;2:1115-8.
47. Rapoport B, Mc Lachlan SM, Thyroid autoimmunity. J Clin Invest 2001;108: 1253-9.

48. Shimojo N, Kohno Y, Yamaguchi K, et al: Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci Usg* 1996; 93:11074-9.
49. Jaumo JC, Guo J, Wang J, et al: Cellular TPO unlike purified TPO induces antibodies in mice that resemble autoantibodies in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1651-7.
50. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocrinol Rev* 1993; 14:107.
51. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa C, et al: Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005; 71:874-8.
52. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. 5th ed., Saunders, Philadelphia, p:1121-42; 1999.
53. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to virchow? *Lancett* 2001;357:539-45.
54. Caussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-7.
55. Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002; 10:153-69.
56. Jackson L, Evres BM. Chronic inflammation and pathogenesis of GI and pancreatic cancers. *Cancer Treat Res* 2006;130:39-65.
57. Blume Jensen P, Hunter T. Onkogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411:355-65.
58. Wang Q, Li N, Wang X, et al: Augmentation of sodium butyrate-induced apoptosis by PI3K inhibition in the KM20 human colon cancer line. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1940-7.

59. Ringel MD, HayreN, Saito J, et al: Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61:6105-11.
60. Rychahou PG, Jackson LN, Silva SR, et al: Targetted molecular therapy of the PI3K pathway: Therapeutic significance of PI3K subunit targetting in colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:833-44.
61. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al: Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of PI3K/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 2007;204:764-75.
62. Loh KC, Greenspan FS, Dang F, et al: Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:458-63.
63. Yoeli Lerner M, Yiu GK, Rubinovitz I, et al: Akt blocks breast cancer cell motility and invasion through the transcription factor NFAT. *Moll Cell* 2005;20:539-50.
64. Replinger P, Baergren A, Zyang YW, et al: Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *Journal of Surgical Research*, Article in press;2007.
65. Akaydın M, Çolak T, İşgör A. Tiroid Onkogenezi. İşgör A. (ed) *Tiroid hastalıkları ve cerrahi tedavisi*, 1. baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık, İst. s: 123-34;2000.
66. Öztürk M. Tiroid kanseri ve onkogenleri. *Tiroid Fizyolojisi*. 1. baskı; İstanbul Üniversitesi cerrahpaşa tıp Fak. Yayınları, s:325-334;2000.
67. Raza SN, Shah MD, M Phill, et al: Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2008;139;21-6.



68. Hurng-Seng WJ, Young M, Clark O. Tiroid kanselerine genel bakış. İşgör A. (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi, 1.baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul,s:367-78; 2000.
69. Crangshaw IM, Cornaille B. Micrometastasis in Thyroid Cancer. An important finding? Surgical Oncology 2008;17, 253-8.
70. Harward J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1978;136:107-12.
71. Muzafferli EL, Young RL. Papillary Thyroid Carcinoma; 10 year follow up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med 1981; 70:511-18.
72. Mc Henry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastasis in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1991;162:353-6.
73. Özgültekin R. Diferansiyel tiroid kanserinin cerrahi tedavisi. Düren M(ed). Tiroid Kanseri.1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,s:19-34;2005.
74. Karabıçak İ, Aydoğan F, Düren M. Medüller tiroid kanseri etiyolojisinde moleküler biyoloji. Düren M(ed). Tiroid Kanseri.1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,s:115-23;2005.
75. Özyeğin MA, Karataş A. Medüller Tiroid Kanseri. Düren M(ed). Tiroid Kanseri.1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,s:123-35;2005.
76. Pollock WF, Sprong DHJ. The rationale of thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis. West J Surg 1958; 66:17-20.
77. Hirabayashi RN, Lindsay S. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. Surg Gynec Obstet 1965;121:243-52.
78. Miyakawa M, Tsushima T, Murakami H, et al: Increased expression of phosphorylated p70S6 kinase and Akt in papillary thyroid cancer tissues. Endocr J 2003;50:77-83.