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

TİROİT KANSERLİ HASTALARDA GALEKTİN-3, HEPSİN (TMPRSS1) VE TİROİT TRANSKRİPSİYON FAKTÖR-1 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Ufuk MEMİŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 19.09.2018 tarih ve 1800264946 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi Dr. Ufuk MEMİŞ'in; " Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 Seviyelerinin Belirlenmesi" konulu uzmanlık tezi tarafımızdan incelendi. Aday huzura alındı.Aday huzurda tez savunmasını yaptı.Tez çalışması 60 vak'ada yapılmış bir prospektif, randomize klinik çalışmadır.Çalışma vak'a seçimi, materyal ve metod, bulguların incelenmesi ve literatür ışığında tartışılması yönünden yeterlidir.Çalışma tiroit kanserlerinin ayrıntılarına ve ayırıcı tanısına güncel katkılar sağlayabilecek verilere sahiptir.Çalışmanın prospektif randomize olmasıda önemli bulunmuştur.

Bu itibarla; Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz. 21.09.2018

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

Prof. Dr. Durkaya ÖREN
Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

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

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tarihçe 3
2.2. Embriyoloji 5
2.3. Anatomi 5
2.3.1. Tiroit bezinin şekli ve yerleşimi 5
2.3.2. Tiroit bezinin vasküler dolaşımı 6
2.3.3. Tiroit bezinin lenfatik drenajı 7
2.3.4. Larengeal sinirler 8
2.3.5. Tiroit bezinin innervasyonu 9
2.4. Tiroit Histolojisi ve Fizyolojisi 9
2.5. Tiroit Maligniteleri 11
2.5.1. Tiroit tümörlerinin epidemiyoloji 11
2.5.2. Tiroit tümörlerinin etyolojisi 11
2.5.3. Tiroit tümörlerinin sınıflandırması 12
2.5.4. Tiroit tümörlerinin evrelemesi 18
2.6. Tiroit hastalıklarında tanısal testler 19
2.6.1. Biyokimyasal testler 19
2.6.1.1. Tiroit fonksiyon testleri 19
2.6.2. Radyolojik görüntüleme testleri 20
2.6.2.1. Ultrasonografi 20
2.6.2.2. Bilgisayarlı tomografi 21
2.6.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme 21
2.6.3. Tiroit Sintigrafisi 21
2.6.4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi 21
2.7. Tiroit hastalıklarında cerrahi teknikler 22
2.7.1. Tiroit cerrahi tipleri 22
2.7.1.1. Cerrahi teknik 22
2.7.1.2. Subtotal troidektomi 24

2.7.1.3. Lobektomi-isthmusektomi……24
2.7.1.4. Totale yakın troidektomi……...25
2.7.2. Boyun Diseksiyonu Sınıflandırılması 25
2.7.2.1. Amaca göre boyun diseksiyonları 26
2.7.2.2. Tekniğine göre boyun diseksiyonları 26
2.8. Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1'in Rolü 29
2.8.1. Galektin-3 29
2.8.2. Hepsin (TMPRSS1) 30
2.8.3. Tiroit Transkripsiyon Faktör 1 (TTF-1) 30
3. MATERYAL VE METOT 31
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 46
EKLER 56
EK-1: Genel Cerrahi Kurul Onayı 56
EK-2: Cerrahi Bilimler Kurul Onayı 58
EK-3: Etik Kurul Onayı 61
EK-4: Bilimsel Araştırma Projeleri Kurul Onayı 64
EK-5: Bilgilendirilmiş Onam Formu 65
EK-6: Çalışma Formu 66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Tiroit kanserinde etyolojik faktörler 12
Tablo 2.2. Tiroit malignitelerinde etkisi olduğu belirlenen onkogenler 12
Tablo 2.3 Tiroit tümörleri sınıflandırması (DSÖ) 13
Tablo 2.4 Papiller tiroit karsinomunda AMES ve AGES skorlama sistemleri 14
Tablo 2.5 Papiller tiroit karsinomunda MACİS skorlama sistemi 15
Tablo 2.6 Foliküler tiroit karsinomu için prognostik risk faktörleri 16
Tablo 2.7 Tiroit kanseleri için TNM evrelemesi 18
Tablo 2.8 Tiroit kanserlerinde 45 yaş altına ve üstüne göre tümör evrelemesi 19
Tablo 2.9 Tiroit USG'de malign ve benign düşündüren kriterler 20
Tablo 2.10 Tiroit İİAB'de Bethesda Sınıflaması 22
Tablo 2.11. Boyun Lenf Nodu klasifikasyonu……25
Tablo 3.1 Örnekleme ilişkin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri 33
Tablo 4.1 Malign ve benign hastaların tanımlayıcı frekans değerleri 34
Tablo 4.2 Malign ve benign hasta grubundaki hastaların tanıtıcı özellikleri açısından karşılaştırılması 35
Tablo 4.3 Malign ve benign hasta gruplarındaki hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyelerinin, karşılaştırılması 36
Tablo 4.4 Malign hasta Gruplarındaki "Makropapillar ca" ve "Mikropapillar ca" hastalarının Galektin-3, Hepsin(TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör- 1 seviyelerinin Karşılaştırılması 38

ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroit bezi anotomik yapısı görseli 6
Şekil 2. Tiroit bezinin lenfatik drenajı 8
Şekil 3. Tiroit bezinin vasküler yapısı ve larengeal sinirler 9
Şekil 4. Radikal boyun diseksiyonu görsel şema 27

RESİMLER

Resim 1. Leonardo Da Vinci'nin tiroidi gösteren çizimleri 3

GRAFİKLER

Grafik 1. Malign ve Benign hasta grubundaki hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri 37
Grafik 2. Malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastalarının Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri 39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AGES : Yaş, Tümör evresi, Tümör yayılımı, Tümör boyutu

AMES : Yaş, Metastaz, Tümör yayılımı, Tümör boyutu

BPH : Benign Prostat Hipertrofisi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FTK : Foliküler Tiroit Karsinom

HHK : Hürtle Hücreli Karsinom

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İJV : İnternal Juguler Ven

İTK : İndifferansiye Tiroit Karsinom

KT : Kemoterapi

LAP : Lenfadenopati

MAGIS : Metastaz, Yaş, Total rezeksiyon, İnvazyon, Tümör boyutu

MEN : Multiple Endokrin Neoplazi

M.Ö. : Milattan Önce

MR : Manyetik Rezonans

M.S. : Milattan Sonra

MTK : Medüller Tiroit Karsinom

PIN : Prostat İntraepitelyal Neoplazi

PTK : Papiller Tiroit Karsinom

RT : Radyoterapi

SAS : Spinal Aksesuar Sinir

SKM : Sternokleidomasteid

SSS : Santral Sinir Sistemi

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TBG : Tiroksin Bağlayan Globulin

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TRH : Tirotropin Relasing Hormon

TSH : Tiroit Stümülan Hormon

TTF-1 : Tiroit Transktripsiyon Faktörü-1

TTSP2 : Tip 2 Transmembran Epitelyal Serin Proteazlar

TMPRSS1 : Transmembran Proteaz Serin 1

USG : Ultrasonografi

YY : Yüzyıl

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere modern bir klinik ve çalışma ortamı sağlayan, pratik ve akılcı çözüm alışkanlığını örnek almaya çalıştığım , her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen sayın hocalarım; Prof. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP'e, Prof. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN'a, Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY'a (Tez danışman hocam), Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Prof. Dr.Yavuz ALBAYRAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Ercan KORKUT'a, Dr. Öğr. Üyesi Erdem KARADENİZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR'a ve Dr. Öğr. Üyesi Esra DİŞÇİ'ye; çalışmam esnasında her aşamada desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Nurinnisa ÖZTÜRK'e, gösterdikleri dostluk ve samimi destekleri için tüm asistan arkadaşlarıma; her zaman destek olan annem, babam ve kardeşime; her anımda yanımda olan sevgili eşim Şeyda MEMİŞ'e ve burada isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma gönülden teşekkür ederim.

Dr. Ufuk MEMİŞ

ÖZET

Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Amaç : Tiroit kanserleri, endokrin tümörler içinde en sık görülen tümörlerdir. Önceki yıllara kıyasla tiroit kanserlerinde artış görülmektedir. Bu artışın sebepleri arasında edinsel nedenler ve artan tıbbi olanakların yaygınlaşması gösterilmekle birlikte, kanser oluşumu ve progresyonundan sorumlu moleküllerin belirteç olarak kullanılması hastalığın tanı ve klinik takibinde yararlı olmaktadır. Galektin-3 düzeyinin tiroit kanser progresyonunu gösterebileceğini iddia eden yeni çalışmalar mevcuttur. Hepsin ve Tiroit Transkiripsiyon Faktör-1 (TTF-1)' tiroit dokusunda ekspresyonu gösterilmiş ve tiroit dışı kanserlerle ilişkisi saptanmıştır. Ancak tiroit kanseri ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada tiroit kanserli olgularda Galektin-3, Hepsin ve TTF-1 seviyelerinin tiroit nodüllerinde malign ve benign ayrımında belirteç olarak kullanılabilirliğini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem : Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2018 ile Nisan 2018 tarihleri arasında tiroit hastalıkları nedeniyle operasyon planlanan hastalarda prospektif olarak yürütüldü. Tiroit ilacı kullanımı, tiroit operasyonu, radyoterapi ya da tiroit kanser öyküsü olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Ameliyat öncesi dönemde hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve soğuk ortamda saklandı. Patoloji sonucu malign olan 30 hasta ve patoloji sonucu benign olan 30 hasta randomize seçilerek çalışma grupları oluşturuldu. Benign ve malign grupların ameliyat öncesi elde edilen serumlarında Galektin-3, Hepsin (TMPRSS 1) ve TTF-1 seviyeleri belirlendi. Tespit edilen seviyelerde malign ve benign gruplar arasında farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular : Benign grupta 8 erkek (%26,7) , 22 kadın (%73,3) ; malign grupta 7 erkek (%23,3), 23 kadın (%76,7) hasta mevcuttur. Yaş ortalaması benign grupta 46,43±10,05 ve malign grupta 45,40±9,16 yıldır.Ameliyat öncesi dönemde yapılan USG'de benign grupta 12 hastada (%40) tek taraflı nodül, 18 hastada (%60) bilateral nodül tespit edilirken; malign grupta 5 hastada (%16,7) tek taraflı nodül, 25 hastada (%83,3) bilateral nodül tespit edildi.Benign grupta 16 (%53,3) hastaya total tiroidektomi, 14 hastaya (%46,7) lobektomi yapılırken ; malign grupta 27 (%90) hastaya total tiroidektomi, 3 hastaya (%10) lobektomi yapıldı.Malign hasta grubunda

18 (%60) hastanın patoloji sonucu mikropapiller tip;12 hastanın (%40) patoloji sonucu makropapiller tip tiroid kanseri idi. Benign grupta ölçülen Galektin-3, Hepsin ve TTF-1 seviyelerinin ortalamaları sırasıyla 13,61±8,21 ng/ml, 18,31±11,32 ng/ml ve 4,54±2,54 ng /ml idi. Malign grupta ölçülen Galektin-3, Hepsin ve TTF-1 seviyeleri ortalamaları sırasıyla 19,10±12,99 ng/ml , 24,66±19,93 ng/ml ve 6,02±3,19 ng /ml idi. Malign ve benign grupta ölçülen Galektin-3, Hepsin ve TTF-1 seviyeleri karşılaştırıldığında; TTF-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (z=2.070 p=.038), Hepsin ve Galektin-3'te anlamlı fark tespit edilmedi. Malign hasta grubunda makropapiller ve mikropapiller subgruplarında ölçülen Galektin-3, Hepsin ve TTF-1 seviyeleri ortalamaları, makropapiller subgrup için sırasıyla 13,55±11,04 ng/ml , 19,76±18,25 ng/ml ve 5,81±3,12 ng /ml ve mikropapiller subgrup için sırasıyla 22,81±13,15 ng/ml , 27,92±20,83 ng/ml ve 6,17±3,33 ng /ml idi. Malign hasta grubunda makropapiller ve mikropapiller tip karşılaştırıldığında Galektin-3 seviyeleri arasından anlamlı bir fark tespit edilirken (U=46.000 p=.009), Hepsin ve TTF-1 arasında fark tespit edilmedi.

Sonuç: TTF-1'in tiroit hastalıklarında benign malign ayrımında belirteç olarak kullanılabileceği ve Galektin-3'ün mikropapiller ve makropapiller kanser ayrımında klinik yaklaşıma yardımcı olabileceği sonucuna vardık. Galektin-3, Hepsin (TMPRSS 1) ve TTF-1 için her biri ile geniş sayı ile yapılacak araştırmalar bu konuları daha da netleştirecektir.

Anahtar Kelime: Galektin-3, Hepsin, TTF-1, Tiroit malignite

ABSTRACT

Determination of Galectin-3, Hepsin (TMPRSS1) and Thyroid Transcription Factor-1 Levels in Thyroid Cancer Patients

Objective: Thyroid carcinomas are the most common tumors among endocrine tumors. There is an increase in thyroid cancer patients compared to previous years. As the reasons for this increase are attributable to the increased availability of medical facilities and acquired causes, the use of molecules responsible for cancer formation and progression as markers is useful in the diagnosis and clinical follow-up of the disease. There are new studies claiming that Galectin- 3 may be indicative of thyroid cancer progression. Expression of Hepsin and Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) in the thyroid tissue has been demonstrated and these molecules are associated with non-thyroid carcinomas. However, there is not enough study in thyroid carcinoma. In this study, we aimed to investigate the use of galectin-3, Hepsin and TTF-1 levels as markers in malignancy and benign distinction of thyroid nodules in thyroid cancer cases.

Material and Methods: Our study made prospectively in patients who were scheduled to undergo operation due to thyroid diseases between January 2018 and April 2018 in Atatürk University Medical Faculty General Surgery Clinic. Patients with thyroid medication use, thyroid surgery, radiotherapy or thyroid cancer history were excluded from the study. In the preoperative period blood samples from patients were centrifuged and stored in cold environment. 30 patients with benign pathology and 30 patients with benign pathology were selected randomly and study groups were formed. Galectin-3, Hepsin (TMPRSS 1) and TTF-1 levels were determined in pre-operative serum of benign and malignant groups. Whether there was any difference between the malign and benign groups was assessed statistically.

Findings: There were 8 males (26,7%) ,22 females (73,3%) patients in the benign group; 7 males (23,3%), 23 females (76,7%) in the malignant group. The mean age was 46,43 ± 10,05 in the benign group and 45,40 ± 9,16 in the malignant group. With the preopeataive USG, in the benign group 12 patients (40%) had unilateral nodules, 18 patients (60%) had bilateral nodules; in malignant group 5 patients (16,7%) had unilateral nodules and 25 patients had bilateral nodules (83,3%). In the benign group, total thyroidectomy was performed in 16 patients (53,3%) and lobectomy was performed in 14 patients (46,7%); in malignant group total thyroidectomy was performed in 27 patients

(90%) and lobectomy was performed in 3 patients (10%). In the malign group, 18 patients (60%) had micropapillary type and 12 patients (40%) had macropapillary type thyroid cancer. The mean values of Galectin-3, Hepsin and TTF-1 levels measured in the benign group were 13.61 ± 8,21 ng / ml, 18,31 ± 11,32 ng / ml and 4,54 ± 2,54 ng / ml respectively. The mean values of Galectin-3, Hepsin and TTF-1 levels measured in the malignant group were 19,10 ± 12,99 ng / ml, 24,66 ± 19,93 ng / ml and 6,02 ± 3,19 ng / ml respectively. When Galectin-3, Hepsin and TTF-1 levels measured in malignant and benign group were compared; there was a statistically significant difference in TTF-1 levels (z = 2.070 p = .038), but no significant difference was found in Hepsin and Galectin-3. Within macropapillary and micropapillary subgroups ; The mean levels of Galectin-3, Hepsin and TTF-1 in the were 13.55 ± 11.04 ng / ml, 19.76 ± 18.25 ng / ml and 5.81 ± 3.12 ng / ml for the macropapillary subgroup, respectively; and for the micropapillary subgroup, 22,81 ± 13,15 ng / ml, 27,92 ± 20,83 ng / ml and 6,17 ± 3,33 ng / ml, respectively. No significant difference was found between Hepsin and TTF-1 ,a significant difference was detected between Galectin-3 levels (U = 46.000 p = .009) in malignant subgroup patients compared in macropapillary and micropapillary types.

Conclusion: We concluded that TTF-1 may be used as a marker for differrantiation within benign and malignancy for thyroid diseases and that Galectin-3 may help clinic approach to distinguish between micropapillary and macropapillary cancer. Researches with large numbers of each for Galectin-3, Hepsin (TMPRSS 1) and TTF-1 will further clarify these issues.

Key Words: Galectin-3, Hepsin, TTF-1, Thyroid malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit kanserleri, endokrin organ tümörleri içerisinde en sık görülen kanser tipi olmakla birlikte tüm kanserlerin %2'sini oluşturur (1). Önceki yıllara kıyasla tiroit kanseri insidansında artış görülmektdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid malignitelerinin yıllık insidansı, 1975'te 100.000'de 4,9 iken 2009'da 14,3'e çıkmıştır. Tiroit kanserlerinde mortalite oranı %8-20 arasında değişmekle birlikte diğer endokrin organ tümörlerine göre yüksektir (2).

Tiroit kanserleri, tiroit dokusunun epitelyal ve nonpitelyal kısımlarından gelişir. Epitelyal kısımdan papiller, foliküler ve anaplastik kanser gelişir. Nonepitelyal gelişim gösterenler medüller kanser, primer lenfoma ve sarkomdur. Tiroit kanserlerinin %93'ü foliküler, hurthle hücreli karsinom ve papiller alt grupları olan differansiye karsinom, %3'ü medüller karsinom, %2'si az diferansiye tiroid karsinom ve %1'i anaplastik karsinom olarak sınıflandırılabilir (3). Az da olsa tiroit bezine metastaz yapan kanserler de mevcuttur.

Galektinler, lektin grubunda sınıflandırılan protein olup hücre yüzeyi ve sitoplazmasına etki ederler. Galektin-3 hücreler arası ilişki, hücre ile matriks arası ilişki, hücre büyümesi ve neoplastik transformasyonun düzenlenmesinde görev alır (4,5). Aksini iddia eden çalışmalar olsa da, Galektin-3'ün özellikle papiller tiroit kanserinde olmakla birlikte tiroit kanserlerinde maligniteyi işaret eden bir belirteç olduğunu öne çıkaran yeni çalışmalar mevcuttur (6,7).

Tip 2 Transmembran Epitelyal Serin Proteazlar (TTSP) serin proteaz ailesinin 17 proteolitik enzimden oluşan yeni tanımlanan bir subgrubudur. Fizyolojik olarak ekstraselüler matriks yıkımı ve düzenlenmesi gibi doku homeostazında önemli rol oynarlar (8). Serin proteazlarının tümör gelişimi ve metastazında rol aldıkları gösterilmiştir (9,10). TMPRSS1(Transmembran Proteaz Serin 1, Hepsin) prostat,

karaciğer, böbrek ve tiroit dokularında eksprese edilen bir serin proteaz olup prostat kanseri progresyonu ve metastazı ile ilişkilendirilmiştir.

Tiroit transkripsiyon faktörleri, tiroglobulin, tiroit peroksidaz, tirotropin reseptör, sodyum / iyodide simporter ve tiroglobulin gibi tiroit hormon sentezi ile ilşikili proteinleri kodlayan genleri düzenlerler (11) ve embriyolojik dönemde tiroit gelişimine etki ederler (12,13). TTF-1 insan tiroit, akciğer ve beyin hücrelerinde bulunduğu ve akciğer kanserlerinde tanısal ve prognostik belirteç olabileceği gösterilmiştir (14,15).

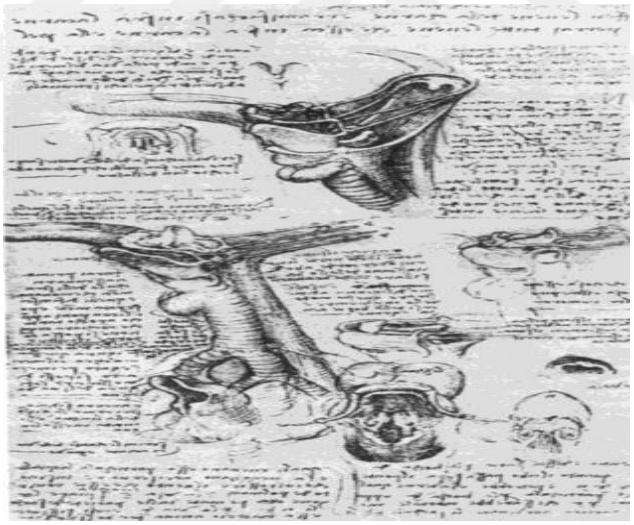
Bu çalışmada; tiroit kanserli olgularda Galektin-3, Hepsin ve TTF-1 seviyelerinin tiroit nodüllerinde malign ve benign ayrımında belirteç olarak kullanılabilirliğini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Milattan önce (M.Ö.) 4000 yılında Mısır Uygalıklarına ait Hiyelogrif yazıt ve şekillerde gösterilen yapıya 1656 yılında Thomas Wharton tarafından "tiroit" denilse de, "tiroit" kelimesi M.Ö. 2700 yılında Yunanca'dan gelen ve kalkan şekilli anlamına gelen "thyreoides" kelimesinden köken almaktadır (16). Guatr hastalığı ise (latince boğaz anlamına gelen "guttur" sözcüğünden) tiroit bezinin tanımlanmasından çok daha önce M.Ö. 2000'den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir(17).

Tiroit bezi Rönasans döneminde İtalya'da tanımlanmış olup Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidin larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak gösterildiği görülmüştür (Resim 1). Tiroit bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış fakat çalışmaları geç yayınlandığı için yazılı kayıtlara ilk olarak Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde geçtiği için (1656) ilk kullanan Thomas Wharton kabul edilmiştir (17,18).



Resim 1. Leonardo Da Vinci'nin tiroidi gösteren çizimleri

Guatr ilk olarak 18.yy'da Aguapendente tarafından tiroit bezinin büyümesi olarak tarfilenmiş; daha sonrasında Bernard Courtais tarafından tiroit bezinin fizyolojisi tanımlanmıştır. Tiroit bezinin salgı yaptığı ilk olarak 1836 yılında King tarafından açıklanmıştır (19).

Hipertiroidi ve egzoftalmik guatrın tarifini de ilk kez Parry (1786), Greaves (1835) ve Basedow (1840) yapmıştır. Bu süreden sonra hipotiroidi tablosu ise Curling (1850) ve Gull (1875) tarafından tarif edilmiştir (17,18,20).

Başta yosun olmakla birlikte deniz ürünleri gibi çok değişik madde guatr tedavisi için kullanılsa da mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle bu maddelerin kullanılması tiroit cerrahisi öncesi tehlikeli bulunmuştur.

Tarihte tiroit bezine ilk cerrahi girişim Egina'lı Paulus'a göre M.S. 500'lü yıllarda gerçekleşmiştir (21). İlk tiroit ameliyatının M.S. 1000 yıllarında Bağdat'ta Ebu el-Kazım tarafından yapıldığı bildirilmiştir (22). 18. yy'da uygulanan tiroit girişimleri 3 başlık altında toplanmıştır. Bunlar;

1. Boyun diseksiyonu olmadan yapılan ponksiyonlar, iyot enjeksiyonları ve koterizasyonları,
2. Doku eksizyonu yapılmadan yapılan tiroit arter ligasyonları,
3. Tiroit kas ve fasiyaların kesilmesi ve doku çıkarılarak yapılan eksizyon ve ligasyon uygulanan cerrahi girişimler olarak sıralanabilmektedir (23,24).

Bu süre sonrasından 19.yy ortalarına kadar bu şekilde uygulanan cerrahilerde mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle cerrahi pek tercih edilen yöntem olmamış; daha sonrasında antisepsi, asepsi ve hemostaz gibi cerrahi sonrası mortalite oranlarının düşmesine sebep olacak yöntemlerin gelişmesiyle cerrahi sayısı ve başarısı artmıştır (23,24).

1891 yılında George Murray tarafından koyun tiroit ekstresinin subkutan yoldan enjekte edilmesi ile miksödem tedavi edilmiş (25), daha sonrasında Edward Fox tarafından oral yoldan eşdeğer klinik etki elde edilmiştir.

Tiroit cerrahisi öncülerinden olan ve tiroit bezi fizyopatolojisi, komplikasyonları ve medikal yaklaşımları ile ilgili çalışmalarıyla Theoder Kocher 1909 yılında Nobel ödülü almaya layık görülmüştür. 1912 yılına kadar çok sayıda tiroidektomi yapan Kocher, total tiroidektomi sonrasında miksödem tablosunun sık görülmesi üzerine subtotal rezeksiyon uygulamaya başlamıştır (16).

Daha sonrasında Kendall 1915'te tiroksini kristalize etmiş; 1926'da Harrington aktif L-triiyodotironin'i tanımlamıştır (26,27).

2.2. Embriyoloji

Tiroit bezi, embriyolojik gelişimin 24. gününde primitif farinksin tabanında orta hatta 1. ve 2. faringeal poşun medial endoderm tomurcuğunun kaudal yöne büyümesiyle oluşmaktadır. Tiroit bezi, bir divertikül olarak başlayıp ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açık, foramen caecum adını almaktadır. Embriyolojik olarak ilkel mide-barsak sisteminin bir uzantısıdır. Daha sonrasında divertikülün distali hızla kapanırken, ventral kısım hem orta hatta hemde bilateral bölüme doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroidi meydana getirirler. Bu şekilde oluşan tiroit dokusu larengeal dokuları oluşturan yapıların ve hyoid kemiğin önüne doğru aşağı inmeye başlar (28).

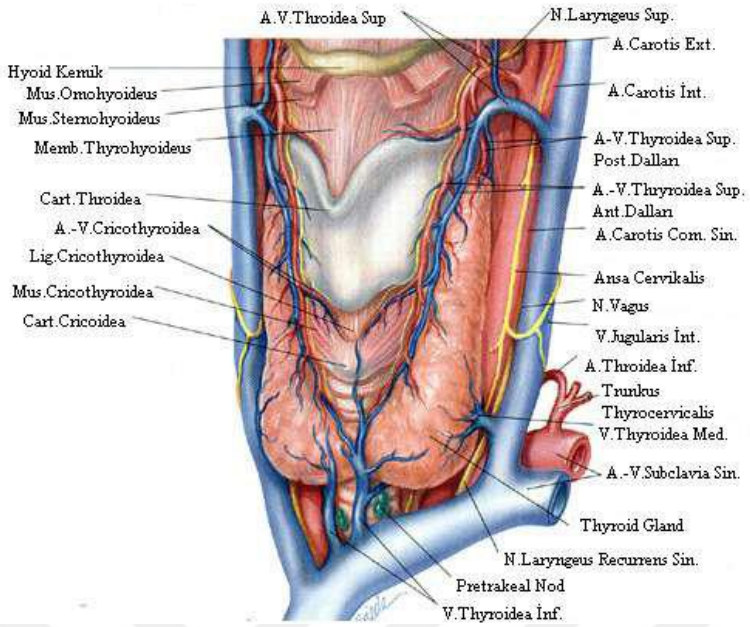
Tiroit dokusu 7. haftadan sonra son şeklini alır. Tiroit gelişimi için önemli olan dönem 7.hafta sonuna kadar olan süreçtir. Gelişim anomalileri sıklıkla bu haftaya kadar olan süreçte ortaya çıkmaktadır (29,30).

Gebeliğin 10.haftasında tiroit folikülleri oluşur, 12.haftada tiroit iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar, 13.haftadan itibaren hipofiz ve kanda tiroit stümülan hormon (TSH) görülmeye başlar. Doğumdan sonra birkaç hafta içinde tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve TSH erişkindeki normal düzeye ulaşır (28-30).

2.3. Anatomi

2.3.1. Tiroit bezinin şekli ve yerleşimi

Tiroit bezi, 16-80 gr ağrılığında bir organ olup, kapsülle çevrilmiş ve bağ dokusu ile bölümlere ayrılmıştır. Boyun fasiyasının bir parçası tiroit bezine önde gevşek şekilde tutunurken, arka taraftan ise trekea ve damar/sinir paketine tiroidi tespit eder. Tiroit bezinin önünde infrahyoid kaslar (m. sternothyroideus ve m. sternohyoideus) yer alır. Arka tiroit kapsülü ile fibröz bantlar arasında paratiroit bezleri bulunmaktadır (31). Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm en ve 2 cm kalınlıktadır. İnsanların büyük kısmında ilave olarak tiroglossal kanaldan kalıntı olan piramidal lob bulunmaktadır (32). Her iki lob da trekeanın iki lateralinde yer almaktadır. Süperiorda troidal kartilaja kadar uzanım göstermektedir. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kas, posterior medialde ösefagus ve trekea bulunmaktadır. Normalde tiroit bezi çevre dokulardan kolayca ayrılabilir özelliğe sahip olmasına rağmen, posteriorda bulunan süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdaklara ve üst trekeal halkalara sıkıca yapışmaktadır. Bu sebeple Berry ligamanı rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olmaktadır (32,33) (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroit bezi anotomik yapısı görseli

Tiroit bezi, derin servikal fasiya yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu ile sarılıdır. Tiroit larinkse asılı şekilde trekeaya tutunur. Bu sebeple yutkunma sırasında larinksle birlikte hareket eder. Hem dışardan bir kapsülü olan tiroit bezi, içerde de yalancı lobüller oluşturan ince fibröz tabakalara sahiptir (32,33).

Tiroit bezi 4 tane arter tarafından beslenir. Karotis arterin bifurkasyon yaptığı yerde karotis eksternanın ilk dalı olan ve tiroit bezine üst ön ve arka dallara ayrılarak giren arter, süperior tiroit arter adını alır. Subklaviyen arterin tiroservikal dalından köken alan A. Tiroidea inferior ise beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen de 5. dal olarak arcus aortadan ya da innominant arterden köken alan A. tiroidea ima bulunmaktadır (32,34).

2.3.2. Tiroit bezinin vasküler dolaşımı

A. Tiroidea Süperior: Süperior tiroit arter, eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Tiroit kartilajın hemen üzerinden çıkar. Her iki tiroidin üst kutbuna doğru, inferior faringeal konstrüktör kasın medialinde bulunarak, inferiora doğru inerken süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile yakından ilişkili hale gelebilir. Bu sinir kriotiroit kasın motor siniridir ve sesin gerginliğini/tizliğini ayarlamaya yarar. Bazen bu arterin klemplenmesi sırasında bu sinir zarar görebilir (32,34,35).

A. Tiroidea İnferior: İnferior tiroidal arter, tiroservikal daldan, nadiren de subklavyen arterden köken alır. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyreder. Daha

sonrasında krikoid kartilaj seviyesinde karotis arteri çaprazlar ve dallara ayrılarak tiroidin orta seviyesinden tiroide girer. İnferior tiroidal arter, tiroit bezinin posterolateralinde hemen her zaman rekürren sinir ile çaprazlama yapar (32-34).

A. Tiroidea İma: İnsanların %1-12'sinde bulunur. Sıklıkla sağ tarafta ve trekeanın önündedir. Arcus aortadan, brakiosefalik trunkustan ya da sol ortak karotis arterden çıkar ve istmusu besler (32-34).

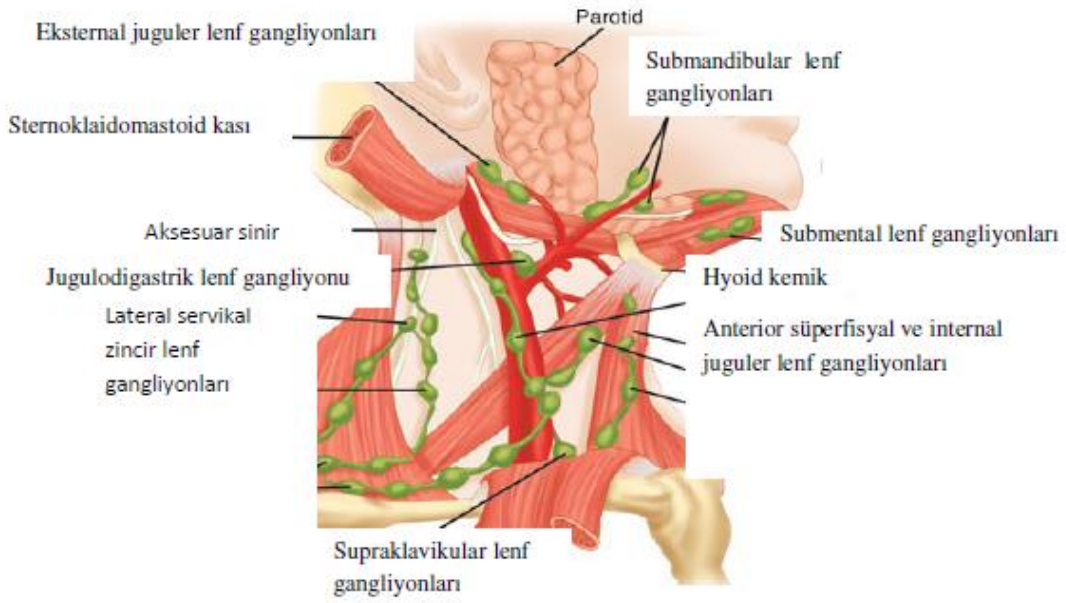
Tiroit bezinin venleri: Kapsül içinde zengin bir venöz ağ bulunmaktadır. Troidin venöz drenajı sıklıkla üstte vena tiroidea süperior, bez lateralinde vena medialis ve inferiorda inferior tiroit venler tarafından drene edilir. İnferior tiroidal venler daha sonrasında bezden çıktıktan sonra pleksus oluşturmaktadır. Vena tiroidea süperior ve inferior tiroit venler direkt olarak veya fasiyal ven ile birlikte internal juguler vene boşalır. Orta (middle) tiroit ven yaklaşık olarak %50 oranında bulunur ve kendisine eşlik eden bir arter olmaksızın direkt olarak internal juguler vene boşalır (32-35).

2.3.3. Tiroit bezinin lenfatik drenajı

Tiroit bezinde lenfatik drenaj ilk olarak intraglandüler olarak başlamakta ve sonrasında önce subkapsüler toplayıcı kanallara daha sonra buradan istmus ve diğer loblarla ilişkili lenfatik damarlara drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroit bezinden çıktıktan sonra derin anterior lenfatik düğümlere (jukstavisseral; santral grup), direkt ya da indirekt olarak lateral boyun zincirlerine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (32,35).

Tiroidin üst kısım lenfatik drenajı prelarengeal lenf düğümlerine olmaktadır. Bu lenfatik dolaşım aynı zamanda üst internal juguler lenf düğümlerine de olabilmektedir. Bu sebepten dolayı üst kutupta yerleşmiş olan papiller tiroit kanserlerinin 2/3'ü lateral servikal lenf düğümlerine metastaz yapabilmektedir. Üst anteromedial ve istmusun lenfatik drenajı prelarengeal lenf düğümlerine olurken; alt anteromedial kısmınki ise pretrekeal lenf düğümlerine drene olmaktadır. Tiroidin posterolateral kısmının lenfatik drenajı ise paratrekeal lenf bezlerine drene olmaktadır (32,36).

Özetlemek gerekirse üst kısmın lenfatik drenajı hariç diğer kısımların lenfatik drenajı santral gruba doğru olmaktadır. Lateral servikal lenf zinciri tiroidin lenfatik drenajını yaptığı ikinci bölgedir. Eğer santral yolda bir tıkanıklık oluşursa drenaj lateral servikal lenf zincirine doğru olmaktadır. Üst kutup ve istmusun medial kısmı internal juguler lenf nodlarının süperior grubuna drene olmaktadır (32,35).



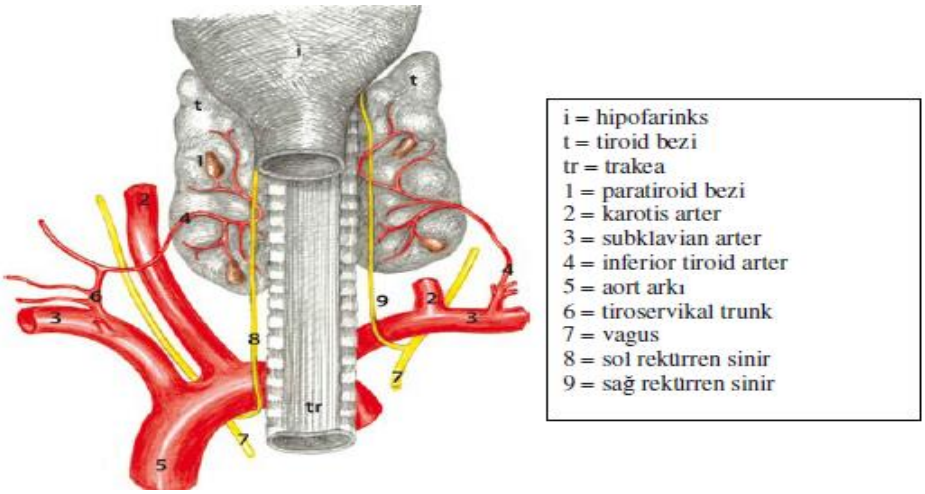
Şekil 2. Tiroit bezinin lenfatik drenajı (37)

2.3.4. Larengeal sinirler

Tiroit bezi ile rekürren larengeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu komşuluğun çeşitli varyasyonları mevcuttur. Rekürren sinir, larenksin intrensek kaslarının innervasyonunda görevlidir ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine sebep olur; aynı şekilde süperior larengeal sinirin eksternal dalı da krikotiroit kası innerve eder ve tiroit cerrahisinde önemli yere sahiptir. Bu sinir cerrahi yaralanma açısından risk altındadır ve yaralanmasında fonasyonda bozulmalar ortaya çıkmaktadır (32,34,35).

Rekürren larengeal sinir vagal sinirden köken almaktadır. Sağ reküren larengeal sinir, n. vagusun subklavyen arterin ilk kısmını çaprazladığı yerden köken alıp önden arkaya dönerek yukarı çıkarken; sol rekürren larengeal sinir ise n.vagusun arcus aortayı geçerken dallanıp lig. Arteriorsusun arkasından önden arkaya geçip yukarıya dönerek trakeoösefagial aralıktan geçtikten sonra larenkse girmektedir (32,34-36). Bu yüzden geri dönen anlamına gelen rekürren adını alırlar.

Süperior larengeal sinir ise kafa tabanına yakın bir yerde vagustan köken alarak çıkar. Karotis damarlarının medialinden aşağı iner ve hyoid kemik hizasında biri motor diğeri duyu siniri olarak ikiye ayrılır. Motor dalı inferior krikotiroit kası innerve eder ve vokal kordların gerilimini düzenleyerek sesin seviyesini ayarlar. Üst pol vasküler yapılarla birlikte seyrettiği için cerrahi sırasında diseke edilip ortaya çıkarılmazsa sıklıkla yaralanmaktadır (32,34,38).



Şekil 3. Tiroit bezinin vasküler yapısı ve larengeal sinirler (34)

2.3.5. Tiroit bezinin innervasyonu

Tiroit bezi, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarıyla innerve edilmektedir. Sempatik dallarını servikal ganglionların süperior, medial ve inferior kısımlarından alırken; parasempatik lifleri n. vagustan çıkar ve kardiyak ve larengeal sinirlerle birlikte aşağı doğru inerek tiroide ulaşır (39).

2.4.Tiroit Histolojisi ve Fizyolojisi

Tiroit bezi fibröz bir kapsül ile çevrilmiş olup bu fibröz bantlar içerde de tiroit bezini lobüllere ayırmaktadır. Her bir lobülde tiroit bezinin temel yapısını teşkil eden foliküller bulunmaktadır. Folikül yapılarına bakarsak; içi kolloid ile dolu, etrafını çepeçevre saran tek sıralı küboidal veya kolumnar epitel hücrelerinin sardığı ve bazal membran üstüne oturmuş bir lümenden oluşmaktadır. Bu epiteller tirosit adını alırken; bunun yanı sıra bazal membranla ilişkili oksifilik (hürthle) ve lümenle ilişkisi olmayan parafoliküler C hücreleri vardır (25).

Tiroit hormonu bazal metobolizmayı etkileyen ve düzenleyen bir hormondur. Hücre içi reseptörler üzerinden etki etmekle birlikte; hücre içi protein yapımını, mitokondrial oksidasyonu hızlandırır. Gebelik sürecinde de fetüsün nöronal gelişimi üzerine etki eder (40).

Tiroit bezinden T3, T4 ve kalsitonin salgılanır. T3 ve T4 tirositlerden, kalsitonin ise parafoliküler C hücrelerinden salgılanır. T3 ve T4 hormonları, hipofiz bezinin ön kısmından salgılanan TSH kontrolü ile salgılanmaktadır. TSH'ın kanda seviyesinin yükselmesiyle T3 ve T4 artarken, diğer yandan kandaki T3 ve T4'ün artışı hipofizden

TSH'ın salınımını baskılamaktadır. TSH da hipotalamustan salgılanan Tirotropin Relasing Hormon (TRH) ile kontrol edilmektedir (41).

TSH salınımı günlük ritmik olarak yapılmaktadır. Sağlıklı insanlarda uykudan önce salgılanmaya başlar ve uykuda kanda yüksek düzeye ulaşır. Sabaha doğru ise azalarak öğlen en düşük düzeye iner. Bu salgılanma şekline sirkadiyen ritim denmektedir (41).

Tiroit hormonlarının salgılanması gastrointestinal sistemden emilen iyota bağımlıdır. Sağlıklı insanlar günlük 100 ila 200 µgr iyota ihtiyaç duymaktadırlar. Yiyeceklerle alınan iyotun bir kısmı idrar ile bir kısmı da safra salgısıyla birlikte gaita yoluyla atılmaktadır. Alınan iyot, tiroit peroksidaz ve hidrojen peroksidazı elektron alıcısı olarak kullanıp iyodür molekülüne (I^-) dönüşmektedir. Daha sonrasında TSH uyarımı ile iyodür molekülü iyon sekonder aktif transport sayeinde Na^+ ile birlikte hücre içine transport edilir. Kolloid içerisinde iyodürün oksidasyonu yapılıp iyot oluşur ve çok kısa süre içinde tirozine önce 3 sonra 5 pozisyonunda bağlanarak iyot kolloid içerisinde tutulur. Bu sayede iyodür molekülü kolloid içinde her zaman düşük konsantrasyonda tutulmaya çalışır. Bu sebeple hücre apikal yüzeyde bulunan Na^+ bağımsız iyodür/klorür eştransport proteini Pendrin ile kolloid içine geçer. Kolloid içindeki iyodür ile plazmadaki serbest iyodür konsantrasyon oranı birin altında tutulur ki buna iyodür tuzak mekanizması denmektedir (42).

Tiroit hormonu üretildikten sonra plazmaya salınmaktadır. Bu hormonların bir kısmı taşıyıcı proteinlere bağlanırken bir kısmı da serbest halde bılunmaktadır. T3'ün %0,2'lik, T4'ün de %0,02'lik kısmı plazmada serbest halde taşınır ve dokulara etkin olan esas kısım serbest kısımdır. Plazmadaki serbest tiroit hormonu konsatrasyonu azaldıkça proteinlere bağlı olarak taşınan tiroit hormonları serbest hale geçerek bu denge sağlanır. Tiroit hormonları albumin, transtiretin ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile bağlanarak taşınmaktadır. Tiroit hormonlarının taşınmasında en yüksek afiniteye sahip protein TBG'dir. Albumin en fazla bulunan taşıyıcı protein olmasına rağmen TBG bağlamak için albuminle bile yarışmaktadır. T3'ün proteine bağlanma afinitesi T4'ten düşüktür. Bu sebeptendir ki serbest T3 daha fazla bulunmakta ve dokuya etki etmekte daha fazla rol oynamaktadır (43).

Sağlıklı kişilerde günlük 80 µgr T4, 4 µgr T3 tiroit bezinden salgılanır; T3 plazmada 1 gün kalırken T4 1 hafta kalmaktadır. Serbest T3 azaldıkça tiroksin T3'e

dönüşmektedir. Ortaya çıkan iyodür ise safra asitleri ile konjuge edilerek enterohepatik siklustan atılmaktadır.

2.5. Tiroit Maligniteleri

2.5.1. Tiroit tümörlerinin epidemiyoloji

Tiroit kanserleri en sık görülen malign endokrin kanserlerdir. Tüm maligniteler arasında malignitelerin %1'ini oluştururken, maligniteye bağlı mortalite nedenlerinin %0,2'sini oluşturmaktadır (44,45). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık tiroit kanseri insidansı ise 4/100.000, tiroit kanserine bağlı mortalite ise 4/1.000.000 olarak belirtilmektedir (46). Vakaların %95'i primer veya epitelyal kökenlidir.

2.5.2. Tiroit tümörlerinin etyolojisi

Tiroit bezinin malignitesinde tek etkisi gösterilmiş olan etyolojik faktör radyasyondur. Diğer etyolojik faktörlerin etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Radyasyon dış etkenden (Nükleer bomba, nükleer kazalar ve baş-boyuna alınan radyoterapi uygulaması) alım sonrasında malignite gelişimi ortaya çıkabilmektedir. Radyasyon sonrasında ortaya çıkan tiroit malignitelerinin hemen hemen hepsi papiller tiroit karsinomudur. Günümüzde görülen tiroit karsinomlarının da %10'unda radyasyon maruziyeti öyküsü mevcuttur (48).

Tiroit kanser gelişiminde seks hormonları da suçlanmaktadır. Kadın/erkek oranı pubertede kadınlar alehine en fazla iken menopoza doğru azalmakla birlikte toplamda kadınlarda daha sık görülmektedir. Erken menapoz, oral kontreseptif kullanımı ve ilk doğumun geç yaşta olması gibi nedenler kadınlarda tiroit kanseri riskini arttırmaktadır (48).

Tiroit kanserinin ek malignitesi olanlarda ya da maligniteye genetik yatkınlığı olanlarda daha sık olduğu görülmüştür. Vücutta çok fazla yerde hamartom görülmesi durumu olan Cowden hastalığı olan hastalarda tiroit malignitesi görülme sıklığı fazladır. Yine Familyal Adönomatöz Polipozis Koli gibi sendrom taşıyıcısı olan hastalarda tiroit malignitesi görülme sıklığı 100 kat daha fazla görülmektedir (48). Tiroit kanserlerinde etkisi olan birçok etyolojik faktörden bahsetmek mümkündür (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Tiroit kanserinde etyolojik faktörler

✓ Radyasyon	✓ Yaş (genç orta yaşta insidans yüksek)
✓ Diyette İyot Eksikliği	✓ Cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek)
✓ Coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, Volkanik bölgeler	✓ Gardner sendromu, Cowden hastalığı, FAP
✓ Guatrojenler	✓ Obezite
✓ Daha önce varolan tiroit hastalıkları (Kolloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, ✓ Hashimoto tiroiditi)	✓ İlaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları)
✓ Daha önce tiroit ameliyatı geçirmiş olmak	✓ Multiparite
✓ Irk (Yahudiler)	✓ Alkolizm
✓ Aile öyküsü	✓ Meme kanseri öyküsü
✓ Paratiroit adenomu	

Hücre içi sinyal iletim yolaklarında protoonkogenler görev almaktadır. Protoonkogenlerin mutasyonlara uğraması sonucu onkogenler ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu onkojenler sebebiyle de maligniteler ortaya çıkmaktadır. Troid kanserinde bu şekilde birçok onkogen bulunmaktadır (Tablo 2.2) (48).

Tablo 2.2. Tiroit malignitelerinde etkisi olduğu belirlenen onkogenler (48)

Malignite	Onkogenler
Papiller Tiroit Karsinomu	Ret /PTC, c-met, H-ras, BRAF, trk, myc, fos
Foliküler Tiroit Karsinomu	K-ras, myc, fos
Medüller Tiroit Karsinomu	Ret, Ret / MTC
Anaplastik Tiroit Karsinomu	P53

2.5.3. Tiroit tümörlerinin sınıflandırması

Tiroit Maligniteleri sınıflandırmasında; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan "Tiroit Tümörleri" sınıflandırmasının kullanılmasını önermektedir (49) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Tiroit tümörleri sınıflandırması (DSÖ-2017)

<table>
<tr><th colspan="2">Tiroit Tümörleri Sınıflandırması (49)</th></tr>
<tr><td>Foliküler adenom</td><td rowspan="2">Paraganglioma ve mezenkimal / stromal tümörler
Paraganglioma
Periferik sinir kılıfı tümörleri (PNST)
Schwannom
Malign
Benign vasküler tümörler
Hemanjiyom
Kavernöz hemanjiyom
Lenfanjiom
Anjiyosarkomlardır
Düz kas tümörleri
Leiomiyom
Leyomiyosarkom
Soliter fibröz tümör</td></tr>
<tr><td>Hyalinize trabeküler tümör</td></tr>
<tr><td>Diğer kapsüllü foliküler paternli tiroit tümörleri
Malign potansiyeli belirsiz foliküler tümör
Malign potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroit tümörü
Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroit neoplasmı</td></tr>
<tr><td>Papiller tiroid karsinomu
Papiller karsinom
PTC'nin foliküler varyantı
PTC'nin kapsüllü varyantı
Papiller mikrokarsinom
PTC'nin kollumunar hücreli varyantı
PTC'nin onkositik varyantı</td><td>Hematolenfoid tümörler
Langerhans hücreli histiositoz
Rosai-Dorfman hastalığı
Foliküler dendritik hücre sarkomu
Primer tiroid lenfoması</td></tr>
<tr><td>Foliküler tiroid karsinoması (FTC)
Minimal invaziv FTC
Kapsüllü anjiyoinvaziv FTC
Yaygın invaziv FTC</td><td>Germ hücreli tümörler
Benign teratom
İmmatür teratom
Malign teratom</td></tr>
<tr><td>Hürthle (onkositik) hücre tümörleri
Hürthle hücreli adenom
Hürthle hücreli karsinom</td><td>Eozinofilli sklerozan mukoepidermoid karsinom</td></tr>
<tr><td>Kötü diferansiye tiroid karsinomu</td><td>Müsinöz karsinom</td></tr>
<tr><td>Anaplastik tiroid karsinomu</td><td>Ektopik timoma</td></tr>
<tr><td>Skuamöz hücreli karsinom</td><td>İntrathyroid timik karsinomu</td></tr>
<tr><td>Medüller tiroid karsinomu</td><td>Timus benzeri diferansiyasyon gösteren Spindle epitelyal tümör</td></tr>
<tr><td>Karışık medüller ve foliküler tiroid karsinomu</td><td>Mukoepidermoid karsinom</td></tr>
<tr><td>Sekonder tiroit tümörleri</td><td></td></tr>
</table>

2.5.3.1. Papiller tiroit karsinomu

Tiroit foliküler hücrelerinden köken alan, TSH ile uyarılabilen, tiroit hormonlarını sentezleyen karsinomlardır. Tiroit kanserlerinin %80-90'ını papiller tiroit karsinomu oluşturmaktadır. Sıklıkla 20-40 yaş grubunda görülme eğilimindedir. Yavaş seyirli ve yavaş gelişimlidir. İyi bir prognozu vardır (50).

Papiller tiroit karsinomunda sıklıkla multisentrik, ağrısız ve bilateral nodül vardır. Sıklıkla servikal lenfadenopati görülmektedir. Papiller tiroit kanserli hastaların yakşalık %35'inde lenf bezlerine makrometastaz görülürken mikrometastaz oranı %80'e kadar çıkmaktadır. Santral lenf nodları (%65-75) lateral lenf nodlarına (%25-45) göre saha sık tutulum gösterir. Hastaların %10'unda uzak metastaz görülmektedir Tiroidit belirtileriyle başvurup tiroit malignitesi olarak ortaya çıkan çok az olgu da görülmüştür. Papiller tiroit karsinomu sıklıkla 1-4 cm olmakla birlikte trakea ve ösefagusu itecek kadar da büyük olabilmektedir. İlk tanı konduğunda sıklıkla intratiroidal tümör olarak saptanır ve tiroit dışı yayılım yoktur. Tanı sırasında %5 hastada ses kısıklığı görülmektedir (50).

Papiller tiroit karsinomu yavaş seyirli ve iyi prognozlu bir kanserdir. 30 yıllık mortalite oranı %6'dır.Yeterli iyot alımı olan bölgelerde iyot yetmezliği olan bölgelere göre sık görülmektedir. Papiller tiroit karsinomu için prognostik skorlama sistemleri mevcuttur. Bunlar içinde AMES (Yaş, Metastaz, Tümör yayılımı, Tümör boyutu), AGES (Yaş, Tümör evresi, Tümör yayılımı, Tümör boyutu) ve MAGIS (Metastaz, Yaş, Total rezeksiyon, İnvazyon, Tümör boyutu) bu skorlama sistemlerinin birkaçıdır (48) (Tablo 2.4 ve 2.5).

Tablo 2.4. Papiller tiroit karsinomunda AMES ve AGES skorlama sistemleri (48)

Kriter	AMES	Kriter	AGES
Yaş	Kadın >50 Erkek >40	Yaş	Kadın >50 Erkek >40
Metastaz	Uzak Metastaz Olanlar	Grade	Kötü Diferansiye
Yayılım	Kapsül invazyonu + Ekstratiroidal yayılımı +	Yayılım	Komşu doku invazyonu Uzak metastaz
Tümör Boyutu	>5 cm	Tümör Boyutu	>4 cm

Tablo 2.5. Papiller tiroit karsinomunda MACİS skorlama sistemi (48)

MACİS Skorlama		
➢ (yaş <39 ise), 0.08×yaş (yaş >40 ise) ➢ +0.3 × tümör çapı cm ➢ +1 (tam rezeksiyon yok ise) ➢ +1 (lokal invaziv ise) ➢ +3 (uzak metastaz var ise)		
Gruplar	**Skor**	**20 yıllık mortalite riski**
1	<6.0	0.9
2	6.0-6.9	11.3
3	7.0-7.9	44.4
4	>8.0	76.5

Bu sistemlerin yanı sıra tümör çapı 10 mm'den küçük olan papiller tiroit kanserleri mikropapiller, 10 mm'den büyük olanlar ise makropapiller olarak sınıflandırılmaktadır. Bu iki grubun klinik seyirleri birbirinden farklıdır. Yapılan otopsi serilerinde mikropapiller tespit oranı %1-35 arasında değişmektedir. Mikropapiller tip daha iyi seyrederden makropapiller tip daha agresif seyreder. Bu sebeple iki grup için farklı tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Tedavi seçenekleri arasında tiroidektomi, boyun diseksiyonu, radyoaktif iyot tedavisi, radyoterapi, TSH baskılama ve kemoterapi mevcuttur. Cerrahi açıdan düşük risk grubunda olan ve boyuna RT öyksüsü olmayan hastalarda; tek odaklı, 1 cm'den küçük, tiroide sınırlı lenf nodu metastazı yapmamış papiller tiroit kanserlerinde lobektomi yeterli görülmektedir. Diğer hastalarda total tiroidektomi önerilmektedir. Tümör çapı 4 cm'den büyük olup tiroide sınırlı tümörü olan ya da tümör çapından bağımsız olarak hücerel/makroskopik tiroit dışı etraf doku tutulumu olan hastalarda lenf nodu tutulumu olmasa bile profilaktik santral diseksiyon önerilmektedir. Biyopsi ile lateral kompatmanlarda lenf nodu tutulumu tespit edilirse teröpatik boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Profilaktik lateral diseksiyonun günümüzde yeri yoktur. Tiroit dışı tutulumu ya da 4 cm'den büyük hastalarla,1-4 cm arası tümör çapı olan hastalarda 45 yaş altı olan ya da yüksek risk taşıyanlara radyoaktif iyot ablasyonu önerilmektedir (48).

2.5.3.2. Foliküler tiroit karsinomu

Diferansiye tiroit kanserlerinden biri olan Foliküler tiroit karsinomu (FTC) foliküler epitel hücrelerinden ortaya çıkmaktadır. Tüm tiroit kanserleri içinde en fazla görülen 2. kanser tipidir. Tiroit kanserlerinin %10-15'ini oluştururken, en sık 5. dekatta ve kadınlarda 3 kat daha sık görülmektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık

görülür. Genellikle kapsülle sınırlı olan soliter tümör odakları olarak görülür. İnvaziv olan formlarda ise kapsül ve lokal invazyon görülebilmektedir (51,52).

Genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile FTC tanısı konulması zordur. Kapsül ve damar invazyonu görülmesi malignite tanısı koydururken sıklıkla bu durum zor bir süreçtir. Bir kısım FTC ise yapılan cerrahi sonrasında alınan lezyonda patolog tarafından insidantel olarak ortaya çıkmaktadır. Lenf nodu metastazı %10 gibi seyrek bir miktardadır. Vasküler invazyonları olduğu için %50 oranına kadar uzak metastaz görülebilir (51,52).

FTC prognozu papiller tiroit karsinomuna göre daha kötüdür. FTC'de uzak metastazın olması, belirgin vasküler invazyonu ve 5.dekatta sık görülmesi kötü prognostik faktörlerden bazılarıdır. Bu risk faktörlerinden en fazla birinin görülmesi düşük riskli kanser olarak tanımlanır ve 5 yıllık mortalite %1; risk faktörlerinden iki ve daha fazla olması ise yüksek riskli kanser olarak tanımlanır ve 5 yıllık mortalite oranı %46,6 olarak tanımlanmaktadır. FTC'de risk faktörleri Tablo 2.6'de verilmiştir.

Tablo 2.6. Foliküler tiroit karsinomu için prognostik risk faktörleri

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

İnvazyonun durumuna göre foliküler karsinomlar minimal invaziv (enkapsüle) ve yaygın invaziv olarak iki grupta incelenebilir. Minimal invaziv folliküler kanserde tam kat olmayan bir kapsül invazyonu ve/veya damar invazyonu olup fokaldir. Yaygın invaziv formunda ise yaygın olarak kapsülün tam kat invazyonu ve damar invazyonu mevcuttur. Bu hastalarda sıklıkla tanı anında uzak metastaz vardır. Minimal invaziv folliküler karsinom hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %98'dir. Yaygın invaziv folliküler karsinom hastalarında 5 yıllık sağ kalım %38'tir. Tek loba sınırlı 2 cm'den küçük minimal invaziv kanserlerde lobektomi ile birlikte istmusektomi yeterlidir.2-4 cm arasındaki minimal invaziv kanserlerde yaş ve risk durmuna göre karar verilir.4 cm'den büyük minimal invaziv kanser ya da yaygın invaziv kanser durumunda total tiroidektomi yapılmalıdır. Uzak metastaz varlığı ile başvuran hastalarda ise mutlak endikasyon total tiroidektomidir (48,51).

2.5.3.3. Hürthle hücreli karsinom

İyi diferansiye tiroit kanserlerindendir. FTC'ye göre daha kötü prognoza sahiptir. Tüm diferansiye tiroit kanserleri içinde %0,4 ile %10'unu oluşturur (53). Foliküler hücrelerden kaynaklanır. Lenf nodu metastazı yapması ve iyotu az tutması (%10) nedeniyle FTC'den ayrılmaktadır ve daha kötü prognoza sahiptir. FTC'de soliter lezyonlar görülmesine rağmen hürtle hücreli karsinom (HHK)'da multifokal lezyonlar %30 oranında görülmektedir (48).

HHK tanısı alan hastaların %90'ından fazlası boyunda sert kitle ile hastaneye başvurmaktadır (53). Bu hastaların az bir kısmı da ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve benzer lokal semptomlarla hekime gelmektedir. HHK sıklıkla 7.-8. dekatta ve kadınlarda daha fazla oranda görülmektedir. İİAB ile tanı konulamaz. Hastaların ilk başvuruları sırasında %25'inde servikal ve mediastinal lenf nodu, %5'inde uzak metastaz olduğunu düşündüren klinik belirtiler tespit edilmiştir (53).

HHK hastalarının %30-35'inde uzak metastaz ortaya çıkmaktadır. Bu oran, iyi diferansiye tiroit kanseri içinde yüksek bir orandır. Uzak metastaz en fazla oranda akciğere ve kemiğe olmaktadır (48,53).

İyotu tutma oranı düşük olmasından dolayı HHK hastalarında tedavi seçeneklerinde en ön sırayı cerrahi almaktadır. Bu hastalarda total tiroidektomi önerilmektedir. Seçili vakalarda radyoaktif iyot tedavisi uygulanabilir. Yeni çalışmalarla birlikte hedefe yönelik kemoterapötik ilaçların etkinliği araştırılmaktadır (48).

2.5.3.4. Medüller tiroit karsinomu

Medüller tiroit karsinomu, parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan malign lezyonlardır. Tüm tiroit malignitelerinin %10'unu oluşturur. Herediter ve sporadik olmak üzere iki farklı klinik tabloyu oluşturmaktadır. Herediter formu multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2 ve non-MEN formu olabilir (54).

Medüller tiroit karsinomunda kalsitonin ölçümü önemli yer teşkil etmektedir. Kalsitonin ölçümleri hem tanıyı kesinleştirmek hem de metastaz ya da tümör büyüklüğünü tahmin etmek için kullanılmaktadır. Genellikle palpabl medüller tiroit karsinomlarına kalsitonin düzeyi 1000 pg/L'nin üzerindedir. Ayrıca kalsitonin düzey ölçümü postoperatif dönemde cerrahi yeterliliği değerlendirmek için de önemlidir (54). Medüller tiroid karsinomunda önerilen tedavi seçeneği total tiroidektomi ile birlikte profilaktik ya da teropatik santral boyun diseksiyonudur.

2.5.3.5. Anaplastik tiroit karsinomu

Anaplastik tiroit karsinomu, epitelyal kaynaklı bir tümör olup foliküler hücrelerden kaynaklanır. Hızlı büyümesi nedeniyle kısa zamanda invazyon yapan ve seyrek rastlanan indiferansiye tümördür. Tiroit kanserlerinin en agresif tipidir. Başvuru şikâyeti sıklıkla hızla büyüyen kitledir. Primer tiroit kanserleri arasında %5-15 oranında görülmektedir. Anaplastik kanserler ya primer olarak ortaya çıkmakta ya da iyi diferansiye tiroit karsinomunun anaplastik kansere transformasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Tanı sırasında lenf düğümü metaztazı %40, uzak metastaz %15-50 oranında götülmektedir. Ortalama sağkalım 6 aydır. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre mortalite; 6 aylık %68, 1 yıllık %81'dir. Bu tip tiroid kanserinde cerrahinin yeri tartışmalı olup, önerilen tedavi total tiroidektomi ve boyun diseksiyon tekniklerinin olabildiğince az morbiditeye neden olacak şekilde kullanılmasıdır. Kemoterapi ya da eksternal radyoterapi seçenekleri cerrahi ile kombine edilebilir (54,55).

2.5.4. Tiroit tümörlerinin evrelemesi

Tiroit kanserlerinde yine TNM sınıflandırma ve evrelemesi kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre de evrelemeler yapılmaktadır (Tablo 2.7). Bu sınıflandırmaya göre 45 yaş altı ve üstüne göre evreleme Tablo 2.8'de verilmiştir (56).

Tablo 2.7. Tiroit kanseleri için TNM evrelemesi (56)

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilememiş.
T0	Primer tümöre ait bulgu yok.
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve tiroitte sınırlı.
T2	Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den büyük- 4 cm'den küçük ve tiroitte sınırlı.
T3	Tümörün en büyük boyutu 4 cm'den büyük ve tiroitte sınırlı veya, Tümör herhangi bir çapta ve minimal tiroit dışı yayılım var (örneğin sternotiroit kas veya tiroit çevresi yumuşak doku).
T4a	Tümör herhangi bir çapta ve tiroit kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özofagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş.
T4b	Tümör prevertebral fasiya veya karotik arter veya mediastinal damarları invaze etmiş.
Bölgesel lenf nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var.
N1a	Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/ Delphian lenf nodu metastazı var.
N1b	Unilateral veya bilateral servikal ya da superior mediastinal lenf nodu metastazı var
Uzak metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilememiş.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 2.8. Tiroit kanserlerinde 45 yaş altına ve üstüne göre tümör evrelemesi

45 yaş altı		45 yaş üzerinde	
Evre	**TNM**	**Evre**	**TNM**
I	Herhangi T, Herhangi N, M0	**I**	T1, N0, M0
II	Herhangi T, Herhangi N, M1	**II**	T2,N0,M0
		III	T3,N0,M0 T1N1a,M0 T2,N1a,M0 T3,N1a,M0
		IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
		IVB	T4b, Herhangi N, M0
		IVC	Herhangi T, Herhangi N, M1

2.6. Tiroit hastalıklarında tanısal testler

Tiroit hastalıklarının tanısında girişimsel ve girişimsel olmayan testler yer almaktadır. Tiroit fonksiyon testleri, ultrasonografi (USG), tiroit sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) girişimsel olmayan testler olarak kullanılırken; girişimsel olarak İİAB kullanılmaktadır.

2.6.1. Biyokimyasal testler

2.6.1.1. Tiroit fonksiyon testleri

Tiroit bezinin yaşla birlikte fonksiyonları %5 oranında bozulmaktadır. Tiroit fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroit hormonlarıdır. Total hormon düzeyleri tiroit bezinin fonksiyonlarını direkt olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenden dolayı serbest hormon düzeyleri daha önemlidir (57).

sTSH hipotalamus ve hipofiz aksında bozulma olmadığı sürece hipofizin tiroit bezini TSH üzerinden kontrol ederek tiroit bezinin etkinliğini belirler. Özellikle sT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'da dalgalanmaya neden olmaktadır. Bu sebeple tiroit disfonksiyonunu gösteren en etkin laboratuar testi sTSH'dır.

sT4 hücre içine girerek burada T3'e dönüşür. Ayrıca sT4 hipofiz üstünden feedback ile tiroit fonksiyonlarını düzenlemektedir. Klinik hipertiroidi ve hipotiroidi

hastalığı bulunan ve komplike olmayan kişilerde tüm T4 testlerinin sensitivitesi %90-100 dolayındadır.

sT3 Tiroglobulin (TBG) düzeyindeki değişikliklerden çoğunlukla etkilenmez. Fonsiyonel olarak etkiyi gösteren hormon sT3'tür. Klinik olarak sT3 ve total T3'den hangisinin değerli olduğu konusu kesinleşmiş değildir.

2.6.2. Radyolojik görüntüleme testleri

2.6.2.1. Ultrasonografi

Tiroit USG dinamik bir görüntüleme yöntemi olması ve kullanıcı deneyimi sayesinde en fazla bilgi veren görüntüleme yöntemidir. USG solid ve kistik lezyonların ayrımında kullanılabilir ancak benign ve malign ayrımında pek başarılı olunamamaktadır. USG'de solid görünüm ön planda malign lezyonları düşündürürken, kistik lezyonlar benign lezyonları düşündürmektedir. Benign ve malign lezyon düşündüren USG görüntüleme patern kriterleri Tablo 2.9'da verilmiştir (58).

Yüksek rezolüsyonlu USG ile 1 mm'e kadar küçük nodüller saptanabilmektedir. Bu yöntemle küçük kistik lezyonların solid lezyonlardan ayrımının daha belirgin olarak yapılabildiği görülmüştür (59).

Tablo 2.9. Tiroit USG'de malign ve benign düşündüren kriterler (58)

Özellik	Benign	Malign
Nodül Ekosu	Hiperekojen	Hipoekojen
Nodül konturları	Düzgün	Düzensiz
Periferik halo	Düzgün-ince	Düzensiz
Mikrokalsifikasyon	%3-5	%80-90
Makrokalsifikasyon	Var	Yok
İçeriği	Kolloidal	Soliter
Çevre doku invazyonu	Yok	Var
Servikal lap (met.)	Yok	Var
Neovaskülarite	Periferik	Santral

2.6.2.2. Bilgisayarlı tomografi

BT tiroit bezinin konjenital anomalilerini ortaya koymada, retrosternal tiroit tanısında ve malign lezyonlarda çevre dokulara invazyon derecesini belirlemede kullanılan görüntüleme testidir.

2.6.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme

MR tiroit bezi malingnitelerinde servikal lenf nodunun değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Geniş görüntüleme sağlanması önemli avantaj olmaktadır (58).

2.6.3. Tiroit Sintigrafisi

Tiroit sintigrafisi tiroit bezinin hem fonksiyonel hem yapısal özelliklerini ortaya koyma bakımında hipertiroidi olgularında olmazsa olmaz tanı aracıdır (60,61).

Tiroit sintigrafisinde en çok kullanılan I131 ve I123 ve Tc99m perteknetat izotopları, nodülleri iyot tutma yeteneklerine göre ayırmaktadır. Tc99m ve I123 izotopları, I131'e göre daha az radyasyon içermesi nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Normal tiroit bezinde verilen izotoplar homojen bir dağılım gösterirken; radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa soğuk nodül, radyoaktif izotopu etraf tiroit dokusu kadar tutuyorsa ılık nodül, etraf tiroit dokusundan daha fazla tutuyorsa ise sıcak nodül şeklinde yorumlanmaktadır (59).

Sintigrafi benign ve malign ayrımı yapmaz. Sadece nodülün fonksiyonel durumunu gösterek malign hastalık olasılığını belirlemede kullanılabilir. Yapılan çalışmada soğuk nodüllerde %15-20 oranında, sıcak nodüllerinin de %4-5 oranında malignite olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda soğuk nodüller daha fazla oranda maligniteyi gösterse de sıcak nodüllerde malign olasılığın ortadan kalkmadığını göstermektedir.

2.6.4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İlk olarak 20.yy'da yapılmaya başlanmış olup, klinik olarak yaygınlaşması 1980'li yıllarda olmuştur. İİAB'de amaç 0.7 mm'den küçük kalınlıkta iğneler ile hedef kitledeki dokudan ya da hücrelerden iğne lümenine ya da enjektöre alabilmektir.

İİAB'deki başarı yapan hekimin deneyimine bağlı olarak %50-97 arasında değişmektedir. Deneyimin artması ile sitolojik doğruluk oranı ve yeterli materyal alım artmaktadır. Özellikle 1 cm'den küçük lezyonlarda sitoloji almada alınan güçlük

nedeniyle ve 4 cm'den büyük nodüllerde de alınan sitolojinin epitelyal komponent içermesi nedeniyle aspirasyon biyopsisinde zorluklar yaşanmaktadır. Alınan sitoloji sonunda elde edilen sonuçlar Bethesda sınıflandırması ile evrensel sınıflandırma sistemine uygun hale gelmiştir (62) (Tablo 2.10).

Tablo 2.10. Tiroit İİAB'de Bethesda Sınıflaması (62)

I. Diyagnostik olmayan veya Yetersiz (%5-10*)	**II. Benign (%0-3*)**
Sadece kist içeriği Aselüler spesmen Diğer (Kan, artefakt, vb)	İyi huylu foliküler nodül Lenfositik (Hashimoto) tiroidit ile uyumlu uygun klinik Granülomatöz (subakut) tiroidit Diğer
III. Önemi belirsiz Atipi veya Önemi belirsiz foliküler lezyon (%6-18*)	**IV. Foliküler neoplazm veya Foliküler Neoplazi şüphesi (%10-40*)**
V. Malignite Şüphesi (%45-60*)	**VI. Malign (%94-96*)**
Süpheli papiller karsinoma Şüpheli medüller karsinom Şüpheli metastatik karsinom Şüpheli lenfoma odağı Diğer	Papiller Tiroit kanser Kötü diferansiye tiroit kanser Medüller tiroit kanser Diferansiye olmayan tiroit kanseri (anaplastik) Skuamoz hücreli kanser Metastatik Kanser Non- Hodgkin lenfoma Mikst özellikli karsinom Diğer

*: malignite çıkma risk oranı

İİAB'de süpheli olan ya da arada kalan vakalarda bazen kalın iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaktadır. Arada kalan lezyonları ya da şüpheli vakalarda daha fazla tanı koydurma olasılığı olmasına rağmen komplikasyon oranının fazla olmasından dolayı seçili vakalarda tercih edilebilmektedir (59). Özellikle foliküler ve hurthle hücreli lezyonların benign ve malign ayırımında sıklıkla zorluk yaşanmakla birlikte bu lezyonlarda total eksizyon önerilmektedir (59).

2.7. Tiroit hastalıklarında cerrahi teknikler

2.7.1. Tiroit cerrahi tipleri

2.7.1.1. Cerrahi teknik

Genel anestezi indiksiyonu başladıktan sonra, hastanın başı hiperekstensiyonuna gelecek şekilde baş altına simit ya da omuz altına yastık yerleştirilebilir. Bu sayede tiroit bezinin ekspozisyonu daha kolay olmaktadır. Tiroidektomi için en fazla tercih edilen insizyon boynun alt kısmında supraklavikular çentiğin 2 cm üzerinden cilt kıvrımlarına uygun olarak Kocher'in transvers kolye insizyonudur (63,64). İnsizyonun boyutu tiroit bezinin ya da nodülün büyüklüğüne göre değişiklik gösterir. Genellikle 4-6 cm'lik

insizyon yeterli olmaktadır. İnsizyon yerinin omuz altına yükseltme konulmadan kalemle çizilmesi önerilmektedir. Daha geniş insizyon gereken durumlarda insizyon modifiye edilebilir.

Cilt, ciltaltı ve platisma kası geçilerek platisma ile boyun median fasiyası arasında avasküler alanda subplatismal flep bistüri ya da koter ile yapılır. Boyundaki kesiler gevşek olmasından dolayı sıklıkla daha az iz bırakarak iyileşmektedir. Ayrıca boyun üst kesimlerinde tiroit üst pol diseksiyonu daha kolay olmaktadır (65). Kesi boyu nodülün ya da tiroit bezinin büyüklüğüne göre değişmektedir. Strep flep üstte tiroit kartilaj hizasında, altta klavikulanın alt kısmına lateralde SKM sınırına kadar devam edilmelidir. Bu süreçte anterior juguler venlerin korunmasına dikkat edilmelidir (66,67).

Tiroit lojuna girerken ilk olarak strep kaslarla karşılaşılır. Orta sternohyoid kas fasiyası vertikal kesilerek loja girilir. Strep kaslar künt olarak diseksiyon ile mobilize edilir. Büyük guatr olgularında ansa servikalisi yaralamamak için 1/3 üst kısımlardan kesilebilir. Bu kaslar SKM lateralinde bulunduğu ve ansa servikal sinirler tarafından innerve edildiği için korunmasına özen gösterilmelidir. Strep kaslar altında kapsüler diseksiyona dikkatle başlanmalı ve lateral planda ilk olarak tiroidin medial veni görülüp bağlanmalı ve tiroidin laterali serbestleştirilmelidir. Tiroit üst kutbunun serbestleştirilmesi sırasında süperior tiroit arter ve veni bağlarken dikkatli olunmalıdır; süperior larengeal sinirin eksternal dalının yaralanmaması için arter ve ven ana trunkuslarına kadar takip edilip dallarından ve dokuya yakın bağlanmalıdır. Rekürren sinir krikoid kas içinden devam eder. Bu nedenle vasküler diseksiyon medialden laterale doğru yapılmalıdır (68,69).

Tiroit cerrahisinde en önemli nokta inferior larengeal sinirin (İLS) ve paratiroit bezinin bulunması ve korunmasıdır. Tiroit bezi mediale strep kaslar laterale çekilerek trakeosefagial oluğa girilir. İLS %60-70 bu oluktan geçerken, %20-30 oranında trekeanın lateralinde ve %5 oranında trekeanın posteriorunda seyredebilir. İnferior arter bulunduktan sonra sinir bulunmaya çalışılır ve takip edilir. Sinir inferior farengeal konstriktör kaslar arasından seyrederek larenkse girer. Sağ İLS olukta 0 º-30º'lik bir açı oluşturuken, sol İLS 15º-45º'lik açı oluşturarak larenkse girer. Sol İLS trakeoözofageal olukta daha korunaklı seyretmesine rağmen sağ İLS'nin seyri daha uzun olması nedeniyle daha sık yaralanmaktadır (70).

Sinir diseksiyonuna Lore üçgeni denilen alanda başlanır. Bu alanın sınırlarını trakea, karotis ve tiroidin alt lobu oluşturmaktadır. Sinir diseksiyonun ilk basamağını

infeior tiroit arterin bulunması oluşturmaktadır. Genellikle rekürren larengeal sinir (RLS), sınırlarını common karotis arter, ösofagus ve inferior tiroit arterin oluşturduğu Simon üçgeni içerisinde bulunmaktadır. Sinir larenkse kadar izlenmelidir. Tiroit bezinin posterolateralinde gerçekte tiroit dokusunun kalınlaşmış bir parçası olan Zuckerkandl tuberkülünün altında yerleşmiş olduğundan bu sinir için diseksiyon önem arz etmektedir (71). Bu sinirin embriyojenik gelişimi sırasında arcus aorta oluştuğu için sağ RLS arcus aorta, sol RLS ise sol subklavyen arter etrafında önden arkaya dönerek çıkmaktadır. Tiroit cerrahisi yapılırken rutin olarak önden arkaya yapılan sinir diseksiyonunun ve intraoperatif larengeal sinir monitörizasyonunun ameliyat sonrasında kalıcı ve geçici hasarın oluşmasını azalttığı belirlenmiştir (72).

Tiroit diseksiyonu yapılırken sinir mühürleme ve konvansiyonel bağlama tekniğinin ikisi de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda sinirin mühürlenmesi ile konvansiyonel bağlama teknikleri arasında avantaj ve komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır. Bu sebeple tercih cerraha bırakılmıştır (73).

Total tiroidektomi dışı tiroidektomiler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

2.7.1.2. Subtotal tiroidektomi

Geleneksel olarak bilinen subtotal tiroidektomide 2-3 gr tiroit dokusu bilateral bırakılır. Fakat bu yaklaşım günümüzde tekrar sinire yakın diseksiyon gerektiren cerrahi ihtiyacı olması ve paratiroit dokusunun risk altında olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (66). Günümüzde subtotal tiroidektominin yerini Hartley-Dunhill subtotal tiroidektomisi almaktadır. Bu teknikte hastalığın en fazla olduğu kısımda total lobektomi ve isthmusektomi, karşı tarafta subtotal tiroidektomi yapılır. Fakat malign hastalığı olanlarda tiroit malignitelerinin kalan dokuda tekrar nüks etmesi ya da kalan doku için yüksek miktarda radyoaktif iyot tedavisi gerekliliği nedeniyle bu teknik tercih edilmemektedir.

2.7.1.3. Lobektomi- İsthmusektomi

Tiroit lobektomi ve ishtmusektomi benign tiroit hastalıkları ve seçilmiş malign hastalar için uygulanan cerrahi tekniktir. Tek taraflı guatr veya hiperfonksiyonel nodül varlığında; İİAB'inde FTK ve HHK göstermesine rağmen, sonucu şüpheli olan olgularda ya da PTK'da lezyonun tek taraflı, 1 cm'den küçük olduğu, negatif cerrahi sınırlara sahip ve metastaz olmayan olgularda tercih edilir. Baş-boyun radyasyon öyküsü olan ya da

soygeçmişinde tiroit malignite öyküsü olanlarda tercih edilmemelidir. FTK'da eğer lezyon tek taraflı ve sadece kapsüle invaze (minimal invaziv) ise lobektomi tercih edilebilir (74,75).

2.7.1.4. Totala Yakın Tiroidektomi

Totale yakın tiroidektomi son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik, total tiroidektomi planlanan fakat morbidite ihtimalinin arttığı hastalarda tiroit dokusunun bir ya da iki tarafta 1gr'dan az bir kısmının RLS veya paratiroit bezi üzerinde bırakılarak tiroidektomi yapılmasıdır. (74,75).

2.7.2. Boyun Diseksiyonu Sınıflandırılması

Boyun diseksiyonu amaca ve uygulanan tekniğe göre sınıflandırılır. Diseksiyon yapılırken malign patolojilerde eksize edilen lenf nodu grupları Tablo 2.11'de verilmiştir.

Tablo 2.11. Boyun Lenf Nodu klasifikasyonu (76,79)

Boyun Lenf Nodu klasifikasyonu (76,79)	
Level I:	Submental ve submandibular lenf nodu **A: Submental Üçgen:** Bilateral digastrik kasların anterior karınları, hyoidin korpusu ve mandibulanın simfizisi **B: Submandibular üçgen:** Digastrik kasın anterior ve posterior karnı, stilohyoid kas ve mandibula korpusu
Level II	**Üst juguler lenf nodu:** Önde sternohyoid kasının lateral kenarı, arkada SKM'nin posterior kenarı, üstte kafa tabanı ve altta hyoid kemik veya karotis bifurkasyosu
Level III	**Orta juguler lenf nodu:** Önde sternohyoid kasının lateral kenarı, arkada SKM'nin posterior kenarı, üstte hyoid kemik veya karotis bifurkasyosu ve altta krikoid kartilajın alt kenarı ve omohyoid kası
Level IV	**Alt juguler lenf nodu:** Önde sternohyoid kasının lateral kenarı, arkada SKM'nin posterior kenarı, üstte krikoid kartilajın alt kenarı ve omohyoid kası ve altta klavikula.
Level V	**Arka üçgen lenf nodları:** Önde SKM kasının lateral kenarı, arkada trapez kasının ön kenarı, üstte SKM-Trapez kaslarının birlesim yeri ve altta klavikula **A:** Spinal aksesoriyal sinir boyunca uzanan lenfatik zincir **B:** Transvers servikal arter boyunca uzanan lenf nodları
Level VI	**Ön kompartman lenf nodları (prelaringeal, pretrakeal ve paratrekeal lenf nodları):** Her iki yanda arteria karotis kommunis, üstte hyoid kemik ve altta suprasternal çentik
Level VII	**Üst mediastineal lenf nodları:** Yanlarda karotis kılıfı, üstte suprasternal çentik, altta aort arkı

2.7.2.1. Amaca göre boyun diseksiyonları

1-Küratif boyun diseksiyonu

Küratif boyun diseksiyonları lenf nodu tutulumu olan (N+) olan hastalarda uygulanan diseksiyon şeklidir. Klinik olarak santral ve lateral boyun lenf nodlarına metastaz varlığında hastalığın tam olarak ortadan kaldırılması için total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodlarının diseksiyonunun yapılmasıdır. Lenf nodları total tiroidektomi materyali ile birlikte blok halinde çıkarılmalıdır. Küratif lenf nodlarının diseksiyonu preoperatif iyi bir şekilde değerlendirilmeli ve görüntülenmelidir (76). Şüpheli lenf nodları varlığında İİAB ile değerlendirilmelidir. Küratif lenf nodu diseksiyonunda ipsilateral ve kontralateral santral bölge temizlenmelidir. Lateral boyundaki şüpheli lenf nodu varlığında frozen ile kanser tutulumu görülürse diseksiyon ipsilateral modifiye radikal boyun diseksiyonuna genişletilmelidir (77).

2-Profilaktik boyun diseksiyonu

Profilaktik boyun diseksiyonu klinik olarak N0 olan ve %20'nin üzerinde metastaz olasılığı olan hastalarda uygulanan bu nedenle profilaktik boyun diseksiyonu olarak tanımlanan diseksiyon tipidir. Orta ve alt juguler lenf nodları diseke edilir. Bu diseksiyon tipinde üst juguler lenf nodları ve alt üçgen lenf nodlarının diseksiyonu tartışmalıdır. Papiller tiroid karsinomu olan hastalarda profilaktik ve santral boyun diseksiyonları, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile lenf nodu tutulumu kesinleşmemiş hastalarda üst mediastineal ve ön kompartman lenf nodlarının komplet olarak eksizyonu olarak tariflenir. Özellikle T3 ve T4 gibi klinik olarak tutulum olmayan, primer papiller kanserli hastalarda profilaktik santral lenf nodlarının (ipsilateral/bilateral) diseksiyonu yapılabilir. Yüksek riskli hastalarda ise öncelikli olarak daha doğru evreleme yapılmalıdır. Papiller tiroid karsinomu ve FTC olan hastalarda profilaktik boyun diseksiyonunun sağ kalım üzerine etkisi tamamen açıklanamamış olsa da lenf nodu tutulumu varsa fonksiyonel boyun diseksiyonuna geçilmelidir. Profilaktik boyun diseksiyonu sonrasında kalıcı ve geçici hipoparatiroidizm ve nörovasküler yaralanmalar komplikasyonlar arasındadır (78).

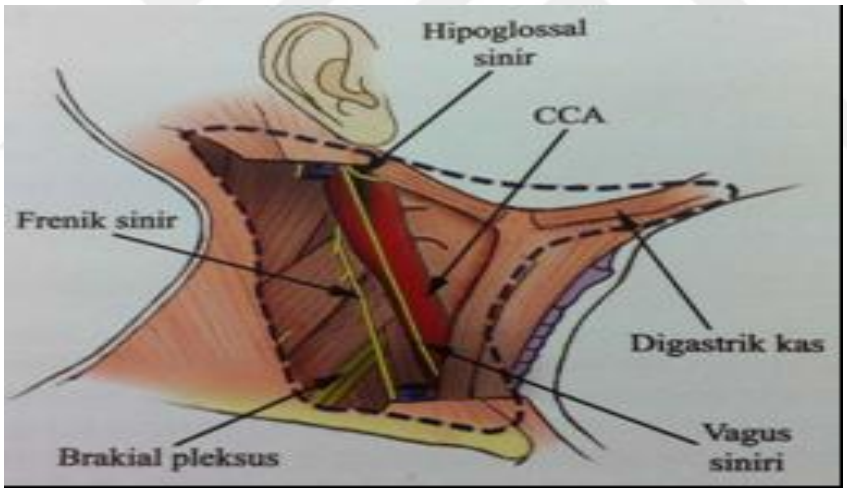
2.7.2.2. Tekniğine göre boyun diseksiyonları

1991 yılında Amerikan Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi boyun diseksiyonu terminolojisine bir standartizasyon getirmiş ve bu sınıflandırma 2002 ve 2008'de revize

edilmiş son haline gelmiştir. Boyun diseksiyonları çıkarılan lenf nodlarına göre 4 gruba ayrılmıştır.

1-Radikal boyun diseksiyonu

Radikal boyun diseksiyonunda, internal juguler ven (İJV) boyunca, posterior ve üçgendeki ve üst mediastienal, pre-paratrekeal ve prelarengeal lenf nodları çevre yumuşak doku ile birlikte İJV, spinal aksesuar sinir (SAS) ve sternokleidomasteid (SKM) çıkarılır. Eğer submental ve submandibular lenf nodları da eklenecekse submandibular bez de diseksiyona eklenir. İpsilateral üstte mandibula korpus, altta klavikula, önde sternohyoid ve lateralde digastrik kasların anterior karnın arkada trapezius kasına kadar geniş bir alanın total olarak eksizyonu olan diseksiyon şeklidir. Tiroidektomi ile birlikte olan en iyi boyun diseksiyonu tek ya da bilateral apron şeklinde olan diseksiyondur. İyi diferansiye tiroit malignitelerinde zorunda olmadıkça İJV, SKM ve SAS yapılarının bir kısmı ya da hepsinin korunabildiği modifiye radikal boyun diseksiyonu, radikal boyun diseksiyonuna alternatif olmalıdır (79) (Şekil 4).



Şekil 4. Radikal boyun diseksiyonu görsel şema (İJV, SAS ve SKM çıkarılmış) (79)

2-Modifiye radikal boyun diseksiyonu

İJV boyunca juguler lenf nodları (üst, orta ve alt) ve posterior üçgendeki lenf nodları çıkarılır. Radikal boyun diseksiyonundan farklı olarak SKM, İJV ve SAS'dan bir veya daha fazlasının korunduğu diseksiyon şeklidir. Tip I'de SAS, tip II'de SAS ile birlikte İJV ve Tip III'de tüm yapıların korunduğu tipleri vardır (79). Eğer 3 kompanent de birlikte korunuyor ise buna fonksiyonel boyun diseksiyonu denmektedir.

Tiroit kanserlerinde submandibular, submental ve santral lenf nodlarına metastaz düşük olan malignitelerinde rutin olarak bu bölgelerin diseksiyonu önerilmez. Fakat

medullar tiroit karsinomu gibi yaygın metastaz varlığı söz konusu olduğunda üst juguler, paratrekeal ve üst mediastineal lenf nodları da birlikte çıkarılmalıdır. Bu diseksiyon şeklinde submandibular bez çıkarılmadan da yapılabilmektedir (81). Medullar tiroit karsinomunda palpabl lenf nodu varlığında veya lezyon 1,5 cm'den büyükse profilaktik olarak ipsilateral modifiye boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Modifiye radikal boyun diseksiyonu, komplikasyonlarına rağmen metastatik tiroit kanserlerinde de güvenilir bir cerrahi prosedürdür.

3-Selektif boyun diseksiyonu

İyi diferansiye tiroit karsinomlarında selektif boyun diseksiyonu hala tartışmalıdır. Hastaların çoğunda rutin olarak paratrekeal lenf nodları çıkarılmaz. Santral kompartman tip diseksiyonda eğer paratrekeal lenf nodlarında şüpheli tutulum varsa frozenla tanı kesinleştirilip sonra paratrekeal diseksiyon yapılmalıdır. Cerrahi sırasında eğer juguler lenf nodlarında veya lateral boyunda metastaz varlığı görüldüğünde modifiye boyun diseksiyonuna genişletilmesi önerilmektedir (80).

Supra-omohyoid tip: Submandibular, submental, üst ve orta juguler lenf nodları çıkarılır.

Lateral boyun diseksiyonu: Üst, orta ve alt juguler lenf nodlarının çıkarıldığı boyun diseksiyonudur. Üst sınırı kafa tabanı olurken alt sınırı klavikuladır. Önde de sternohyoid kas arkada ise SKM ve servikal pleksusun cilt dalları sınırlandırır. Karotis kılıfı lateralinde olan, arkada m.trapezius aşağıda subklaviyen vene kadar bütün lenf nodlarının çıkarıldığı diseksiyon tipidir (81).

Posterolateral boyun diseksiyonu: Üst, orta ve alt juguler lenf nodları ve lateral boyun üçgenindeki lenf nodlarının tümünün eksize edildiği diseksiyon tipidir.

Anterior kompartman tip (Santral tip): Tiroit bezinin malign lezyonlarında pre-paratrekeal, prekrikoid ve peritiroidal lenf nodları tutulur. Tiroidektomi sırasında bu lenf nodları blok diseke edilir. Bunun yanı sıra pre-paratrekeal ve peritiroidal lenf nodları da diğer lenf nodları ile birlikte çıkarılır. Anterior kompartman tipte üstte hyoid kemik, lateralde karotis arterler, önde derin servikal fasiyanın superfisiyal tabakası ve arkada derin servikal fasiyanın profunda tabakası şeklinde sınırlandırılır. Diseksiyonda hiyoid kemikten aşağı inen innominant arter, lateralde a. carotis comminense kadar olan ön kompartman, peritiroidal, paratrekeal lenf nodları ve yumuşak dokuyu kapsamaktadır

(82). Eğer üst mediastineal lenf nodlarında da metastaz görülürse üst mediastineal lenf nodları da santral tip boyun diseksiyonuna katılmalıdır. Eğer diseksiyon bilateral yapılacaksa en az bir parotis bezinin korunması önerilir. Yapılan çalışmada 1 cm'den büyük tiroit malignitelerinde bilateral boyun diseksiyonu önerilmektedir (83). Eğer juguler zincirdeki lenf nodlarında metastaz varsa o zaman modifiye radikal boyun diseksiyonu ile birlikte bilateral santral tip diseksiyon yapılması önerilmektedir (84). Santral boyun diseksiyonları çeşitli endikasyonlarda terapötik ve profilaktik olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tiroidin medüller kanserinde, az diferansiye tiroid karsinomlarında, lateral kompartan lenf nodu metastazı olan yüksek riskli iyi diferansiye tiroid karsinomlarında, ekstranodal ve BRAF mutasyonlarında yayılımda, T3-T4 evre papiller tiroid kanser hastalarında lenf nodu tutulumundan bağımsız şekilde profilaktik santral boyun diseksiyonu yapılır (85).

4-Geniş boyun diseksiyonu

Radikal boyun diseksiyonuna ek olarak daha fazla lenf nodu ya da ek yapının çıkarıldığı diseksiyon tipidir. Submandibular, submental, juguler zincir ve ön kompartmandaki lenf nodlarına ek olarak retrofarengeal, parafarengeal, paratrekeal ve üst mediastineal lenf nodları yanında SAS, SKM, İJV, karotis arter, paraspinal sinir ve ciltten bir veya birkaçı bu diseksiyonda çıkarılır (79).

2.8. Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1'in Rolü

2.8.1. Galektin-3

Galektin-3, glikozid bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Daha öncelerinde antikora IgE bağlayan protein ve karbonhidrat bağlayıcı protein gibi isimlerle tanımlanmıştır. Başlıca karbonhidrat bağlama alanında birbirini takip eden aminoasit zincir içermesi ve β-glikozidlere afinitesi olması gibi iki biyokimyasal özelliği bulunmaktadır.

Galektin-3, birçok dokuda hücreiçi ve ektrasellüler alanda bulunabilmektedir. Hücre içinde stoplazmada ve çekirdekte RNA regulasyonunda ve apopitoziste koruma görevi almaktadır. Bu protein onkojenik ve viral transformasyon uyarıları ile değişikliğe uğrayabilmekte ve birçok tümörde seviyeleri artmaktadır. İn vitro olarak malignite gelişiminde artmış Galektin-3 seviyeleri ile karşılaşılmaktadır. İnsanda mide, kolon,

santral sinir sistemi (SSS) ve tiroidi içeren birçok organda Galektin-3'ün malignite ve metastaz gelişiminde rol aldığı öne sürülmüştür (86-88). Malign lezyonlarda karsinogenez üzerindeki rolleri araştırılmıştır (87,88). Tiroit karsinomlarında Galektin-3 protein ekspresyonu görülürken benign hastalıklarda ve normal tiroit dokusunda bu durum saptanmamıştır (89).

2.8.2. Hepsin (TMPRSS1)

Hepsin tripsin benzeri tip I transmemran serin protezidir. Çalışmalarda ilk olarak karaciğer hücrelerinde elde edilmiş ve Hepsin'in kan koagulasyonunda, hepositlerin büyümesi ve embriyojenik gelişmede rol oynadığını tespit etmişlerdir (90-92). Daha sonrasında karaciğer dışında böbrek, prostat, over, panreas ve tiroit gibi dokularda da eksprese olduğu tespit edilmiş. Hepsin'in yüksekliği hastalığın progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan prostat kanserli fare modelinde Hepsin'in fazla eksprese edilmesinin, kanserin progresyon ve metastazına sebep olduğu görülmüştür (93). Hepsin proteolitik bir enzim olması nedeniyle ekstrasellüler matriks proteinini yıkarak kanser hücrelerinin yayılmasına izin verebilmektedir (94).

2.8.3. Tiroit Transkripsiyon Faktör 1 (TTF-1)

Tiroit transkripsiyon faktör 1 (TTF-1) tiroit ve akciğerin epitel hücrelerinde selektif olarak eksprese edilen bir homeodomain nükleer transkripsiyon proteindir. Foliküler hücrelerde tiroit spesifik genlerin transkripsiyonuna aracılık eder ve pulmoner alveoler hücrelerde surfaktan protein genlerinin transkripsiyonunu aktive eder (95-97). İnsan tümörlerinin immünohistokimyasal boyamasında, akciğer veya tiroitten türetilen tümörlerde TTF-1 gösterilmiştir. (98,99). Yapılan çalışmada tiroit neoplazmları üzerinde bir monoklonal TTF-1 antikoru kullanılmış ve %74'lük bir genel immünoreaktivite bulunmuştur (100). Yapılan birkaç çalışmada ise akciğer adenokarsinomlarını diğer malignitelerden ayırmak için birbiriyle örtüşen morfolojik özelliklere sahip doku spesifik bir marker olarak TTF-1 kullanılmıştır (101,102). Papiller tiroit karsinomunda %96, FTC'unda %100, medüllerde %90, HHK'da %20 oranında pozitif olduğu görülmüştür (103).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2018 ile Nisan 2018 tarihleri arasında opere edilip tiroit kanseri ve benign tiroit nodülü tanısı alan 18 – 80 yaş arası erkek ve kadın hastalar üzerinde yapıldı.

Hastalar ile yüz yüze görüşülerek çalışma hakkında bilgi verilip, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş onam formu okutulup onayları alındı. Bu çalışmaya gönüllü katılımı kabul eden toplam 120 hasta opere edildi. Bu hastalar içinde tiroit ilacı kullanan, tiroit kanseri ya da tiroit ameliyat öyksüsü olan ve boyun bölgesine RT alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 77 hasta içinden 60 hasta randomize olarak seçildi. Seçilen 60 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılmayı gönüllü kabul eden hastalardan yatışlarında rutin tetkikleri (hemogram, biyokimya, kanama zamanı, tiroit ve paratiroit hormonları) ile birlikte bir adet biyokimya tüpüne kan alındı. Biyokimya tüpüne alınan numune, hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında santrifüj edilerek -80°C soğuk depoda saklandı. Hastaların hemogram, biyokimya ve kanama zamanı bulguları ile tiroit ve paratiroit hormonları kontrol edildi. Sonuçları normal sınırlar içerisinde olup operasyon kararı verilen hastaların yaşı, cinsiyeti, kendisinde ya da ailesinde tiroit veya başka organ malignitesi olup olmadığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi alıp almadığı, ameliyat öncesi yapılan ultrasonografik görüntülemelerinde tespit edilen nodüllerin boyut ve karekteristikleri, tiroit ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları sorgulandı. Tiroidektomi patoloji sonucu malign olarak raporlanan 30 hasta (Grup I) randomize seçildi. Tiroidektomi patoloji sonucu benign olarak raporlanan 30 hasta (Grup II) randomize seçildi. Hastaların bilgileri ve sonuçları daha önceden hazırlanan çalışma formuna (EK 6) kaydedilerek saklandı.

Hastaların daha önce -80°C'ta saklanmış olan plazma numunelerinden Biyokmya AD'nin alt yapı olanakları kullanılarak, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin desteklediği proje (Proje No: TTU-2018-6644) kapsamında ticari olarak hazır kitler şeklinde temin edilen ELISA kitleri ile Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1) seviyeleri tespit edildi.

Hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve TTF-1 seviyelerinin malign ya da benign grupta istatiksel olarak anlamlı olup olmayacağı değerlendirildi. Çalışma

malign grubu ile benign grubu arasında yaş, cinsiyet, kendisinde ya da ailesinde tiroit veya başka organ malignitesi olup olmadığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi alıp almadığı, preoperatif yapılan ultrasonografik görüntülemelerinde tespit edilen nodüllerin boyut ve karekteristikleri ile Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve TTF-1 seviyeleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

3.1. Verilerin istatistiksel analizi

Araştırmada toplanan verilerin analizinde 5 farklı istatistiksel analiz uygulanmış ve bu analizler bilgisayarda SPSS for Windows 22.00 istatistik paket programı ile yapılmıştır.

1. Frekans
2. Yüzde
3. Ki-kare analizi
4. Mann Whitney U testi

"Sample Size Power Analysis Calculation version 3.1.2" programıyla da Power analiz yapılmıştır. Power analizi sonucunda, I. Tip hata miktarı 0.05, testin gücü 0.80 iken iki ortalama arasında anlamlı bir fark bulabilmemiz için çalışma grubunda gerekli olan minimum örnek genişliği 18 olarak belirlenmiştir. Otuz kişilik deney ve kontrol grubu ile yapılan deneysel çalışmanın Power analizi sonucu etki gücü 0.967 olarak bulunmuştur.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanmış ve Tablo 11'de görüldüğü gibi veriler normal dağılıma uymadığından nonparametrik testler uygulanmıştır.

Tablo 3.1. Örnekleme ilişkin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	S.d.	p	Statistic	S.d.	p
HEPSİN	,255	60	,000	,744	60	,000
GALECTİN_3	,258	60	,000	,765	60	,000
TTF_1	,219	60	,000	,841	60	,000

[a] :Lilliefors Significance Correction

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 120 hastayı opere ettik. Bu hastalar içinden 77'si benign, 43'ü malign tiroit hastalıklarından dolayı opere edildi. Bu hastalardan daha önce boyuna radyasyon terapisi alanları, tiroit hormonları bozuk olanları, antitiroit ilaç kullananları, daha önceden tiroit kanseri öyküsü ve önceden tiroit operasyonu öyküsü olanları çalışmadan çıkardık.

Kalan hastaların (çalışma grubu) 46'sı benign (12 erkek 34 kadın) ve 31'i malign (7 erkek 24 kadın) hastaydı. Bu hastalardan randomize 30 malign ve 30 benign grubu belirledik.

Çalışma grubundaki hastaların frekans değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubundaki hastaların tanımlayıcı frekans değerleri

Parametre	n	%
Cinsiyet		
Erkek	15	25
Kadın	45	75
Yaş		
Erkek	32-74	47,07 ort.
Kadın	15-72	45,53 ort.
Tiroit kanseri öyküsü varlığı		
Var	0	0
Yok	60	100
Ailesinde tiroit kanseri öyküsü varlığı		
Var	11	18,3
Yok	49	81,7
Boyun bölgesine RT öyküsü		
Var	0	0
Yok	60	100
USG'de tiroitte nodül durumu		
Tek taraflı nodül	17	28,3
Bilateral nodül	43	71,7
Operasyon tipi		
Lobektomi	17	28,3
Total tiroidektomi	43	71,7
Papiller Ca tipi		
Mikropapiller	18	60
Makropapiller	12	40

Tablo 4.1'e göre; katılımcıların 15'i erkek (%25), 45'i (%75) kadındır. Erkeklerin yaş aralığı 32 ile 74 arasında olup ortalaması 47,07'dir. Kadınların yaş aralığı 15 ile 72 arasında olup otalaması 45,53'tür. Hastaların hiçbirinin öyküsünde daha öncesinde tiroit operasyon öyküsü ve tiroit malignite öyküsü yoktur. 11 hastanın (%18,3) ailesinde tiroit malignite öyküsü vardır. Hastaların hiçbiri boyun bölgesine radyoterapi almamıştır.

Hastaların 17'sinde (%28,3) USG'de tek taraflı nodül tespit edilirken, 43'ünde (%71,7) bilateral nodül tespit edildi. Hastaların hiçbiri tiroit hormonu ya da antitiroit ilaç kullanmamıştır. Katılımcıların hepsinde serum TSH ve T4 değerleri normal saptandı.

Katılımcıların 17'sine (%28,3) lobektomi, 43'üne (%71,7) total tiroidektomi yapıldı. Malign olanların ise hepsi papiller kanser olup; 18'i (%60) mikropapiller tip, 12 'si (%40) makropapiller tip papiller kanser olarak değerlendirildi.

Malign ve benign hasta grubundaki hastaların tanıtıcı özellikleri açısından karşılaştırılması ile ilgili bilgiler Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Malign ve benign hasta grubundaki hastaların tanıtıcı özellikleri açısından karşılaştırılması

Parametre		**Benign**	**Malign**	**Test**	**p**
Yaş		46,43±10,057	45,40±9,167	t=,416	,679
Cinsiyet	Erkek	8 (%26,7)	7 (%23,3)	χ^2=,089	,766
	Kadın	22 (%73,3)	23 (%76,7)		
Ailesinde tiroit kanseri	Var	4 (%13,3)	7 (%23,3)	χ^2=1,002	,317
	Yok	26 (%86,7)	23 (%76,7)		
USG Nodül	Tek traflı nodül	12 (%40,0)	5 (%16,7)	**χ^2=4,022**	**,045**
	Bilateral nodül	18 (%60,0)	25 (%83,3)		
Operasyon	Total tiroidektomi	16 (%53,3)	27 (%90,0)	**χ^2=9,932**	**,002**
	Lobektomi	14 (%46,7)	3 (%10,0)		

Tablo 4.2 incelendiğinde araştırmaya alınan malign ve benign hasta grubundaki hastaların yaşlarına, cinsiyetlerine ve ailesinde tiroit kanseri olma durumuna göre aralarındaki farklara ilişkin test değerleri $p>0.05$ istatistik hata düzeyinde anlamsız iken; USG nodül durumuna, operasyon durumuna göre aralarındaki farklara ilişkin test değerleri $p<0.05$ istatistiksel hata düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu bulgular araştırmaya alınan malign ve benign hasta grubundaki hastaların yaşlarına, cinsiyetlerine ve ailesinde tiroit kanseri olma durumuna göre çalışılan

karsinogenetik faktörlerde anlamlı fark saptanmadığını; USG nodül durumuna ve operasyon durumuna göre de karsinogenetik faktörlerde anlamlı fark saptanmadığı görüldü.

Malign ve benign hasta grubundaki hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Malign ve benign hasta gruplarındaki hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyelerinin karşılaştırılması

Ölçekler ve Alt Boyutları	**Malign hasta grubu**		**Benign hasta grubu**		**Test ve p**
	Ort.±SS	Sıra Ort.	Ort.±SS	Sıra Ort.	
Galektin-3 (ng/ml)	19,10±12,99	34,47	13,61±8,21	26,53	z=1,759 p=,079
Hepsin (TMPRSS1) (ng/ml)	24,66±19,93	32,33	18,31±11,32	28,67	z=,813 p=,416
Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 (ng/ml)	6,02±3,19	35,17	4,54±2,54	25,83	**z=2,070 p=,038**

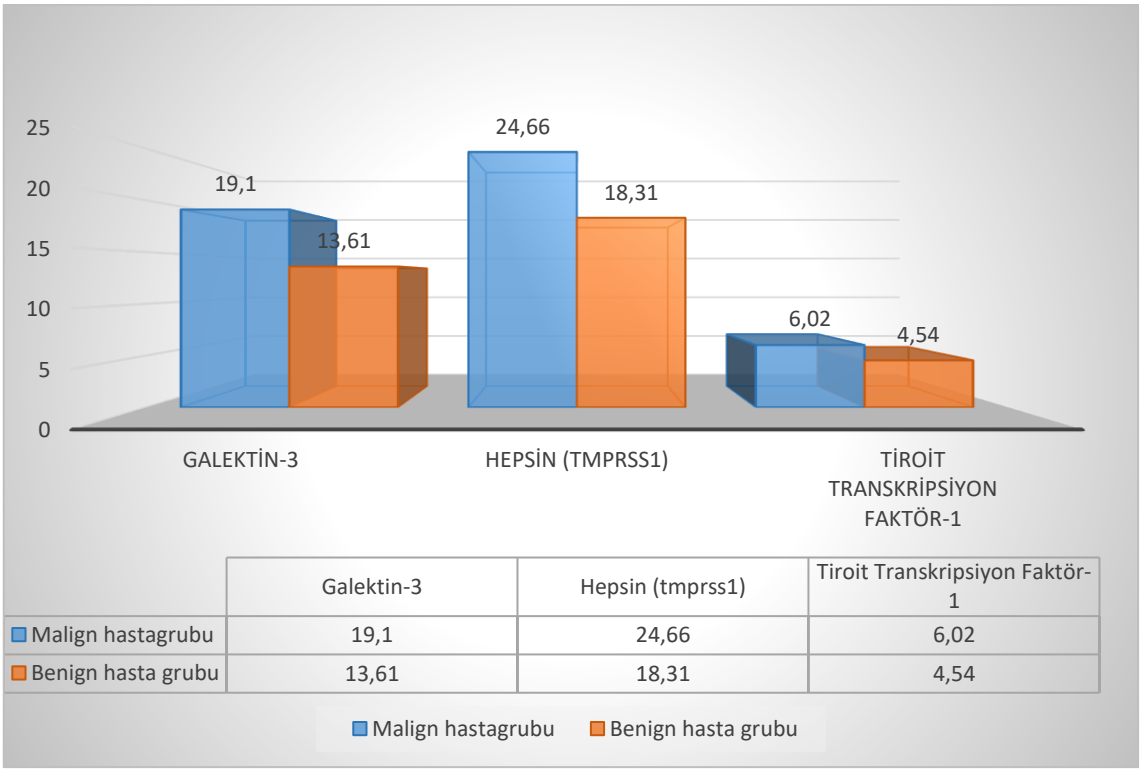
Tablo 4.3 incelendiğinde, malign hasta grubundaki hastaların Galektin-3 ortalaması 19.10±12.99 ve sıra ortalaması 34.47, benign hasta grubunun ortalaması 13.61±8,21 ve sıra ortalaması 26.53 olup aralarındaki farkın $p>0.05$ önem düzeyinde anlamsız olduğu görülmektedir ($z=1.759$ $p=.079$). Bu bulgu malign ve benign hasta grubundaki hastaların Galektin-3 seviyeleri açısından aralarında fark olmadığını göstermektedir (Grafik 1).

Malign hasta grubundaki hastaların Hepsin (TMPRSS1) ortalaması 24.66±19.93 ve sıra ortalaması 32.33, benign hasta grubunun ortalaması 18.31±11,32 ve sıra ortalaması 28.67 olup aralarındaki farkın $p>0.05$ önem düzeyinde anlamsız olduğu görülmektedir ($z=.813$ $p=.416$). Bu bulgu malign ve benign hasta grubundaki hastaların Hepsin (TMPRSS1) seviyeleri açısından aralarında fark olmadığını göstermektedir (Grafik 1).

Malign hasta grubundaki hastaların Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 ortalaması 6.02±3.19 ve sıra ortalaması 35.17, benign hasta grubunun aortalaması 4.54±2,54 ve sıra ortalaması 25.83 olup aralarındaki farkın $p<0.05$ önem düzeyinde anlamlı olduğu

görülmektedir (z=2.070 p=.038). Bu bulgu malign ve benign hasta grubundaki hastaların Tiroit Transkripsiyon Faktör 1 (TTF-1) seviyeleri açısından aralarında fark olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, malign hasta grubundaki hastaların Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyesinin benign hasta grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu saptandı (Grafik 1)

Grafik 1. Malign ve Benign hasta grubundaki hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri



	Galektin-3	Hepsin (tmprss1)	Tiroit Transkripsiyon Faktör-1
Malign hastagrubu	19,1	24,66	6,02
Benign hasta grubu	13,61	18,31	4,54

Malign hasta grubunu oluşturan hastalar patolojilerine göre "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" olarak gruplanmış ve bu iki gruptaki hastaların Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Malign hasta gruplarındaki "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastalarının Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyelerinin karşılaştırılması

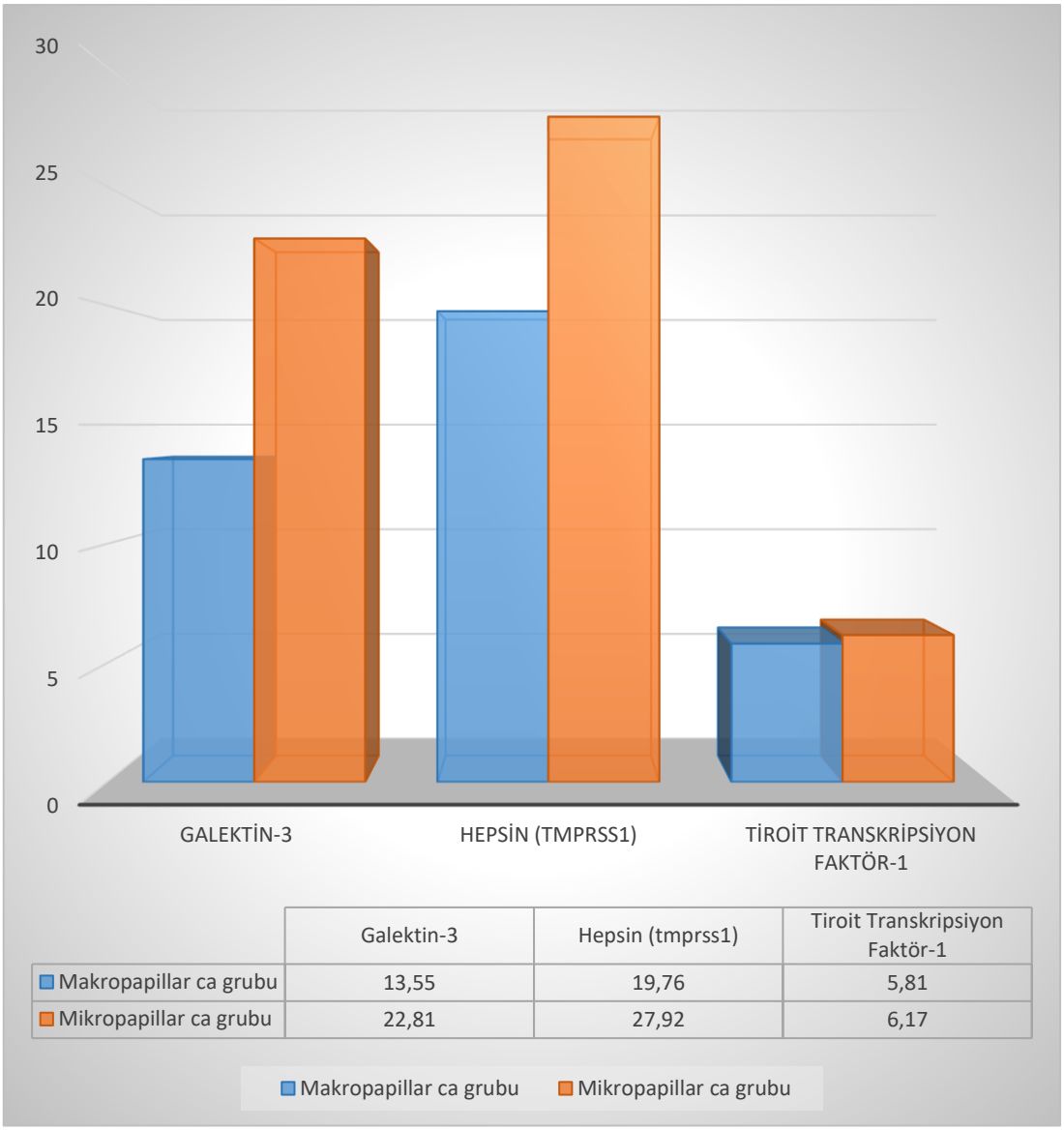
Ölçekler ve Alt Boyutları	**Makropapiller ca grubu (n=12)**		**Mikropapiller ca grubu (n=18)**		**Test ve p**
	Ort.±SS	Sıra Ort.	Ort.±SS	Sıra Ort.	
Galektin-3	13,55±11,04	10,33	22,81±13,15	18,94	**U=46,000 p=,009**
Hepsin (TMPRSS1)	19,76±18,25	13,17	27,92±20,83	17,06	U=80,000 p=,236
Tiroit Transkripsiyon Faktör-1	5,81±3,12	15,42	6,17±3,33	15,56	U=107,000 p=,966

Tablo 4.4 incelendiğinde; malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" hastaların Galektin-3 ortalaması 13.55±11.04 ve sıra ortalaması 10.33, "Mikropapiller ca" hasta grubunun ortalaması 22.81±13,15 ve sıra ortalaması 18.94 olup aralarındaki farkın $p<0.05$ önem düzeyinde anlamlı olduğu görülmektedir (U=46.000 p=.009). Bu bulgu malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastaların Galektin-3 seviyeleri açısından aralarında fark olduğunu göstermektedir (Grafik 2).

Malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" hastaların Hepsin (TMPRSS1) ortalaması 19.76±18.25 ve sıra ortalaması 13.17, "Mikropapiller ca" hasta grubunun ortalaması 27.92±20,83 ve sıra ortalaması 17.06 olup aralarındaki farkın $p>0.05$ önem düzeyinde anlamsız olduğu görülmektedir (U=80.000 p=.236). Bu bulgu malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastaların Hepsin (TMPRSS1) seviyeleri açısından aralarında fark olmadığını göstermektedir (Grafik 2).

Malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" hastalarının Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 ortalaması 5.81±3.12 ve sıra ortalaması 15.42, "Mikropapiller ca" hasta grubunun ortalaması 6.17±3,33 ve sıra ortalaması 15.56 olup aralarındaki farkın $p>0.05$ önem düzeyinde anlamsız olduğu görülmektedir (U=107.000 p=.966). Bu bulgu malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastalarının Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri açısından aralarında fark olmadığını göstermektedir (Grafik 2).

Grafik 2. Malign hasta grubundaki "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastalarının Galektin-3, Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri



	Galektin-3	Hepsin (tmprss1)	Tiroit Transkripsiyon Faktör-1
Makropapillar ca grubu	13,55	19,76	5,81
Mikropapillar ca grubu	22,81	27,92	6,17

5. TARTIŞMA

Tiroit kanserleri, endokrin organ tümörleri içerisinde en sık görülen kanser tipidir (1). Gelişen teknolojik dünyada kanserlerin etiyolojileri daha sık irdelenmekte ve genetik faktörler ortaya çıkarılmaktadır. Hastalıklar değerlendirilirken artık bu antiteler göz önünde bulundurulmak zorundadır.

Tiroit hastalıkları günümüzde genel cerrahi kliniğinin pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Çok sayıda hasta benign ve malign hastalıkları nedeniyle opere edilmekte ve birçok hasta poliklinikte takip edilmektedir. Artan literatür bilgisi ile artık hastalıklar üzerindeki genetik değişiklikler üzerinde daha sık durulmaktadır.

Bu çalışmamızda karsinojenik etkisi olan Galektin-3, Hepsin ve Tiroit Transkripsiyon Faktör 1'in tiroit kanseri hastalarında tiroit kanseri üzerindeki rolleri araştırılmak istendi.

Lektinler, spesifik oligosakkaritleri tanıyarak onlara bağlanabilen glikoproteinlerdir. C ve P tipleri bulunur. Galektin-3 P tipi bir lektindir. Galektin-3 hem hücre içi hem de hücre dışı karşı reseptörlere bağlanabilir (104,105). Sitoplazmada apopitoz düzenleyicisi olan Bcl-2'ye bağlanabilmektedir. Nükleusda ise RNA'ya bağlanabilmektedir.

Galektin-3'ün tümör supresörü olan Bcl-2 ile ilişkisi nedeniyle hücre proliferasyonuna neden olduğu, prolifere olan tümör hücrelerde Galektin-3'ün intranükleer alana geçmesi bu lektinin tümör proliferasyonu ile ilişkili olduğunu gösterir. Galektin-3'ün Bcl-2 ile ilişkisi nedeniyle apopitozu engellediği, RT sonrasında tümör hücrelerinin parçalanmasını engelleyen temel mekanizmayı ortadan kaldırdığı önemli bir noktadır.

Tiroit malignitelerinden, özellikle papiller tiroit karsinomunda Galektin-3 ekspresyonunun fazla olduğu birçok çalışmada bildirilmiş; bu çalışmalarda benign tiroit hastalıklarında ayırıcı tanıda da kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda papiller ca hastalarında metastaz yapanlar ile metastatik olmayanlar arasında da Galektin-3 değerleri arasında fark olduğu hakkında görüşler mevcuttur. Kawachi ve ark'nın (87) yaptıkları çalışmada lenf nodlarına metastaz yapan papiller tiroit karsinomu hastalarının metastaz yapmayan hastalara göre daha fazla oranda Galektin-3 ekspresyonunun olduğu bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada kolon ca hastalarında yüksek evrelerde daha fazla Galektin-3 ekspresyonu olduğunu bildirilmiş; aynı

çalışmacılar Galektin-3'ün tiroitte de benzer duruma sahip olduğunu belirtmişlerdir (106,107). Yoshii ve ark'nın (108) ise yaptıkları bir çalışmada papiller tiroit karsinomunda Galektin-3 ekspresyonunu inhibe etmeleri ile karsinomun malign fenotipini ciddi şekilde düşürdüklerini bildirmişlerdir. Orlandi ve ark'nın (109) yaptıkları çalışmada ise malign tiroit olgularında benign tiroit olgularına göre yüksek oranda Galektin-3 ekpresonunun azalması ile diferansiyasyonunun azaldığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Prasad ve ark'nın (110) yaptıkları çalışmada metastatik olanlar ile non-metastatik kanser olguları arasında Galektin-3 düzeyleri arasında farklılık olmadığını bildirmiştir.

Çalışmamızda benign hastalar ile malign hasta grubunda Galektin-3 düzeyleri ölçüldü ve benign ve malign hasta grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (z=1,759 ve p=0,079). Papiller tiroit karsinomu tanısı alan hastalar arasında tiplendirme yapıldı ve hastalar mikropapiller tip ve makropapiller tip olarak sınıflandırıldı. Mikropapiller tip ile makropapiller tip papiller tiroit karsinom hastaların Galektin-3 düzeyleri arasında ilişki araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (U=46,00 ve p=0,009). Fakat literatürde benzer bir çalışmanın bulunmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması literatüre bilgi sağlayacaktır.

Hepsin (TMPRSS1), çalışmalarda ilk olarak karaciğer hücrelerinde elde edilmiş ve kan koagulasyonunda, hepositlerin büyümesi ve embriyojenik gelişmede rol oynadığını tespit etmişlerdir (90-92). Daha sonrasında karaciğer dışında böbrek, prostat, over, panreas ve tiroit gibi dokularda da eksprese olduğu tespit edilmiştir. Hepsin'in yüksekliği hastalığın progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Hepsin son zamanlarda karsinojenik önemi artan bir serin proteazdır. Prostat Ca, over Ca ve renal hücreli karsinomda ekspresyonu artmaktadır (109-111). Son çalışmalarda meme kanserinde de Hepsin protein düzeyinin arttığı görülmüştür (112).

Prostat karsinomunda Hepsin hem prognostik olarak hem de hedefe yönelik tedavi ajanı olarak üzerinde en fazla çalışılan ve ekspresyonu en fazla artan proteindir. Stephan ve ark'nın (113) yaptıkları çalışmada hem tümöral hem de non-tümöral prostat dokusunda Hepsin ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Tümöral dokuda bu ekspresyon 10 kat daha fazla bulunmuştur.

Zhang ve ark'nın (114) yaptıkları çalışmada Hepsin'in meme kanser dokusunda eksprese olduğu görülmüştür. Hepsin inhibisyonunun meme kanseri tedavisinde de terapötik olacağı bildirilmiştir.

El-Rebey ve ark'nın (115) yaptıkları bir çalışmada 27 endometrium ca ve 18 endometrial hiperplazi olan olguda Hepsin ekspresyonunun rolü araştırılmış olup çalışma sonucunda Hepsin'in endometrium ca'da erken karsinogenezde rol oynadığı görülmüştür.

Tanimoto ve ark'nın (116) yaptıkları çalışmada Ovarian karsinomu olan hastalarda Hepsin serin proteazının etkisi araştırılmış olup over ca hastalarında Hepsin eksprasyonunun arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda tiroit malign ve benign hasta grubunda Hepsin ekspresyonunun etkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde tiroit malign ve benign hasta grubunda Hepsin ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (z=1.759 p=.079). Aynı şekilde mikropapiller ve makropapiller tip papiller tiroit karsinomu olan hastalar arasında da Hepsin düzeyi açısından fark bulunmamıştır (U=80.000 p=.236). Tiroit maligniteli hastalarda literatürde benzer çalışma bulunamadığı için karşılaştırma yapılamadı. Birçok malignite tanı ve tedavisinde önem arz eden böyle bir protein için yapılacak ek çalışmaların literatüre ışık tutacağı düşünülmüştür.

Dokuya özgü transkripsiyon faktörleri, dokuya özgü genlerin ekspresyonunu düzenlemede çok önemli bir rol oynar. Bu sayede ekspresyonun yapıldığı dokunun işlevini, homeostazisini ve farklılaşmasını kontrol eder. Üç farklı tiroit spesifik transkripsiyon faktörü, tiroidin fonksiyonu için kritiktir: NKX2-1 (aynı zamanda TTF-1), FOXE1 (aynı zamanda TTF-2) ve PAX8 (117-119). Bunlar sırasıyla homeodomain, forkhead box ve çift kutulu transkripsiyon faktörleri ailesinin üyeleridir ve tiroglobulin, tiroit peroksidaz, tirotropin reseptörü ve sodyum/iyodür simportunu kodlayan genleri, tiroit hormon sentezi için kritik olan proteinleri düzenlerler. Tiroit gelişimi için de önemlidirler.

TTF-1, tanı patolojisinde en sık kullanılan işaretlerden biridir. Pulmoner ve tiroit kaynaklı tümörlerin tanısında çok yüksek bir duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Tiroit tümörlerinin büyük çoğunluğunda, rutin histolojik incelemeye dayanarak bir tanı güvenle yapılabilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda immünohistokimya çalışması gereklidir. Bu durumlar arasında anaplastik tiroit karsinomunu, kötü diferansiye tiroit

karsinomlarından ve metastatik akciğer adenokarsinomlarından ayırmada önemli olabilmektedir.

TTF-1 transkripsiyon faktörü akciğer dokusunda surfaktan yapımında rol oynarken tiroit bezinde tiroglobulin salgısında rol oynamaktadır. Bu gen transkripsiyonunun bozulmasında da karsinomlar ortaya çıkmaktadır. Valsoma ve ark'nın (120) yaptıkları çalışmada TTF-1 ekspresyonunun artması akciğerlerde adenokarsinoma neden olduğu belirtilmiştir. Yine Boggaram'ın yaptığı çalışmada (121) TTF-1'in sürfaktan yapımında önemli rolu olduğunu, eksikliğinde solunum bozukluklarının ortaya çıktığını ve akciğer adenokarsinomunda rol oynadığını belirtmiştir.

Daisuke ve ark'nın (122) yaptıkları çalışmada TTF-1 ve TTF-2 anaplastik karsinomların az bir kısmında görülmektedir. Shioko'nun (123) yaptığı çalışmada akciğerdeki ekspresyonun aksine, TTF-1 normal tiroit ile karşılaştırıldığında malign tiroitte daha düşük seviyelerde eksprese edildiği ve seviyesi tiroit tümörlerinin ilerleyici diferansiyasyonu ve malignitelerinin artması ile anlamlı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu transkripsiyon faktörünün sırasıyla foliküler tiroit adenom, foliküler tiroit karsinomu, papiller tiroit karsinomu, medüller tiroit karsinomu, anaplastik tiroit karsinomunda ekspresyonunun azaldığı ve tiroit karsinomunda rol oynadığı belirtilmiştir.

Biz çalışmamızda malign hasta grubundaki hastaların Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyesinin benign hasta grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu saptadık. Ayrıca malign hasta grubunda "Makropapiller ca" ve "Mikropapiller ca" hastaların Tiroit Transkripsiyon Faktör-1 seviyeleri açısından aralarında fark olmadığı görüldü. Bu sonuç sayesinde polikliniğe sık başvuran ve takip edilen tiroit hastaları arasında malign ve benign tiroit hastalıkları ayırımını yapmada bize fayda sağlayacağını düşündük. Fakat bu konuda benzer çalışma olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmanın hem litaratüre bilgi sağlayacağı hem de hastalara fayda sağlayacağını düşündük.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2018 ile Nisan 2018 tarihleri arasında opere edilip tiroit kanseri ve benign tiroit nodül tanısı alan 18 – 80 yaş arası toplam 60 hasta ile yapıldı.

1. Hastaların 45'i (%75) kadın idi. 43 hastada (%71,7) ameliyat öncesi USG ile bilateral nodül tespit edildi.
2. 43 hastaya (%71,7) total tiroidektomi uygulanırken, 17 hastaya (%28,3) lobektomi yapıldı.
3. Hastalardan alınan kan örneklerinde elde edilen sonuçlar incelendiğinde benign ve malign grup arasında TTF-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılığın olduğunu ve bu sonucun hem bize hem de literatüre fayda sağlayacağı düşünüldü. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla TTF-1 düzeyinin klinik kullanımda daha etkin olabileceği düşünüldü.
4. Hepsin seviyesi ölçümleri incelenmiş olup hem malign hem de benign ayırımında istatistiksel olarak fark saptanmamış olup bu konuda da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
5. Galektin-3 seviyesi ölçümleri incelenmiş olup hem malign hem de benign ayırımında istatistiksel olarak fark saptanmamış olup bu konuda da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
6. Papiller ca olduğu tespit edilen hastalar arasında mikropapiller ve makropapiller ayrımında Galektin-3 düzeyleri arasında farklılık olduğu tespit edildi. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmanın literatüre fayda sağlayacağı düşünüldü. Yapılan çalışma sonucunda elde edilen verilerin mikropapiller ve makropapiller tip papiller tiroit karsinomu ayırımında hekimlere kolaylık sağlayacağı, makropapiller tip papiller tiroit karsinomu gibi erken cerrahi

gereksinimi olan olguların gözden kaçırılmayacağı ve bu durumun hastalara fayda sağlayacağı düşünüldü.

7. Papiller ca olduğu tespit edilen hastalar arasında mikropapiller ve makropapiller ayrımında Hepsin düzeyleri arasında farklılık olmadığı tespit edildi. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
8. Papiller ca olduğu tespit edilen hastalar arasında mikropapiller ve makropapiller ayrımında TTF-1 düzeyleri arasında farklılık olmadığı tespit edildi. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

1. Türkiye Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye kanser istatistikleri, Ankara 2016; 33.

2. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140: 317–22.

3. Carlo La V, Matteo M, Cristina B, Werner G, Paola B. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. International Journal of Cancer 2015; 136: 2187–95.

4. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. Nat Rev Cancer 2005; 5(1): 29-41.

5. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. Cell Mol Biol Lett 2004; 9: 305-28.

6. Sanabria A, Carvalho AL, Piana de Andrade V, et al. Is Galectin-3'a good method for the detection of malignancy in patients with thyroidnodules and a cytologic diagnosis of "follicularneoplasm"? A critical appraisal of the evidence. Head Neck 2007; 29(11): 1046-54.

7. Yılmaz E, Karşıdağ T, Tatar C, Tüzün S. Serum Galectin-3: diagnostic value for papillary thyroid carcinoma. Ulusal Cerrahi Dergisi 2015; 31: 192-6.

8. Lukashev ME, Werb Z. ECM signalling: Orchestrating cell behaviour and misbehaviour. Trends Cell Biol. 1998; 8: 437–41

9. Choi SY, Bertram S, Glowacka I, Park YW, Pohlmann S. Type II transmembrane serine proteases in cancer and viral infections. Trends Mol Med. 2009; 15: 303–12.

10. Netzel-Arnett S, Hooper JD, Szabo R, Madison EL, Quigley JP, Bugge TH, et al. Membrane anchored serine proteases: A rapidly expanding group of cell surface proteolytic enzymes with potential roles in cancer. Cancer Metastasis Rev. 2003; 22: 237–58.

11. Guazzi S, Price M, Felice MD, Damante G, Mattei MG and Lauro RD. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains ahomeodomain and displays a novel DNA binding specificity. EMBO Journal 1990; 9(11): 3631–9.

12. Kimura S, Hara Y, Pineau T. The T/ebp null mouse: Thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. Genes Dev 1996; 10: 60-9.

13. Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. Oncologist 2012; 17(1): 36-45.

14. Myong, N. H. Thyroid transcription factor 1 (TTF 1) expression in human lung carcinomas: its prognostic implication and relationship with expressions of p53 and Ki 67 proteins. J. Korean Med. Sci 2003; 18: 494–500.

15. Barletta JA. Clinical significance of TTF 1 protein expression and TTF 1 gene amplification in lung adenocarcinoma. J. Cell. Mol. Med 2009; 13: 1977–86.

16. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and Parathyroid. Schwartz, S.I.; Shires, G.T.; Spencer, F.C. Principles of surgery, 7th Ed. NewYork: McGraw-Hill 2007; 36: p1661-87.

17. Yılmaz C. Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2005: p6-8.

18. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyoid, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p1-5.

19. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology- Reflections on Twentieth Century History. Thyroid Disease Endocrinology Surgery Nuclear Medicine and Radiotherapy, 2nd Ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997: pl- 14.

20. Basedow CA. Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. Wochenschr Heilkd 1840; 197-220.

21. Ureles AL.Thyroidology- Reflections on Twentieth Century History. Falk, S. Thyroid Disease. New York: Raven Press,1990: p1-14.

22. Ahmad, Z. Al-Zahrawi - The Father of Surgery. ANZ Journal of Surgery 2007; 77 (1): 83.

23. Casper F. A History of Thyroid surgery Ann Surg. 1932 April; 95(4): 481–92.

24. Randolph GW, Thompson GB, Branovan DI, Tuttle RM, Treatment of thyroid cancer: 2007—a basic review.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 92-7.

25. George R, Murray BA, Camb MB. Notes on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid of a Sheep. British Medical Journal 1891; 796-7.

26. Welbourn RB. History of Endocrine Surgery, Schwartz, S.I.; Shires, G.T.; Spencer, F.C. Principles of surgery, 7th Ed. NewYork: McGraw-Hill, 2007: p1570-82

27. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of endocrine surgery, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: p8-14.

28. Buckman LT. Lingual Throid. Laryngoscope 1986: 765-84.

29. Day TA, Chu A, Hoang KG. Multinodular goiter. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36(1): 35-54.

30. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp, 1991: p5-12.

31. Kaynaroğlu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: p1523-4.

32. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer – Verlag, 1995: p31-44.

33. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi, 1990: 497-502

34. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. Wener I (ed). The Thyroid. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p679-85.

35. Thompson NW. Thyroid Gland. Greenfield L.J (ed). Surgery, scientific principles and practice. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers; 1997: p1283-308.

36. Kuran O. Tiroit Anatomisi. Kuran O (ed). Sistematik anatomi. 3. baskı. İstanbul: Filiz kitabevi, 1993: p631-2.

37. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S.,1985- 1995. Cancer 1998; 83: 2638-48.

38. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior nerve in thyroid surgery. Surgery 1987; 102: 999-1007.

39. İşgör A. Anatomi. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: p515-40.

40. Cummings CW. Thyroid anatomy. In: Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1998: p2445-49.

41. Medina JE. A Rational Classification of Neck Dissection. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 100(3): 169-76.

42. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing Neck Dissection Terminology. Official Report of The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117(6): 601-5.

43. Reed AF. Relations of inferior laryngeal nevre to inferior thyroid artery. Anatomical Record 1943: 85-8.

44. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. St. Louis: Mosby, 2004; p532-542.

45. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Pres, 2004; p50-66.

46. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology.10th ed. St. Louis: Mosby, 1996; p1955- 1963.

47. Mills S.E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; p564-72.

48. Altun H, Hamaloğlu E. Diferansiye Tiroit Kanserleri. Sayek, İ.Temel Cerrahi 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi,2013: p1897-909.

49. Lam AK. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017—Other Thyroid Tumors. AJSP: Reviews & Reports 2017; 22(4): 209-16.

50. Mc Cohaney, Hay WM, Woolner HD. Papillary Thyroid Carcinoma Treated by the Mayo Clinic, 1946, Through 1970: Initial Manifestations, Pathological Findings, Therapy and Outcome. Mayo Clin Proc 1996; 61: 976.

51. Doherty GM. Follicular Neoplasms of the Thyroid. Orlo, H.; Clark, M.; Quan Yang, D. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: W.B Saunders Company,1997: p95- 9.

52. Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID, Grant CS. Follicular and Hurthle Cell Thyroid Neoplasms: Is Frozen-Section Evaluation Wortwhile? Arch Surg 1997; 132: 674-77.

53. Aydıntuğ S. Foliküler Tiroit Karsinomları. İşgör, A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2002; 8: p391-6.

54. Baskan S, Koçak S. Papiller Tiroit Karsinomu. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: p383-426.

55. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. Falk SE (ed). Thyroid Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: p495-564.

56. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual, 7th ed. New York: Springer; 2010; p640-46.

57. Yıldırım S, lşgör A. Tiroit Fonksiyon Testleri. İşgör, A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 3: p139-52.

58. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör, A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: p169-75.

59. Kaynaroğlu ZV. Tiroit Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek, İ. Temel Cerrahi 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2013; 168: p1877-81.

60. Noyek AM, Finkelstein DM, Wıtterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SH. Thyroid Disease. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997;9: p135-43.

61. Wilson AG, O'Mara RE. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition. Philadelphia: Lippincot Raven, 1997; 8: p113-31.

62. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York, NY: Springer. In press

63. Ozbas S. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. Endocr J 2005; 52(2): 199-205.

64. Kahky MP. Complications of Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Surg Clin North Am 1993; 73: 307-21.

65. Bliss RD. Surgeon's Approach to the Thyoid Gland: Surgical Anatomy of the Importance of Technique. World J Surg 2000; 24: 891-7.

66. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. StandardizingNeck Dissection Terminology. Official Report of The Committee for Head and Neck Surgeryand Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991 Jun; 117(6): 601-5.

67. Artido G,et al. Revisited Anatomy of the Recurrent Laryngeal Nerves. Am J Surg 2004 ;187: 249-53.

68. Shindo ML. Considerations in Surgery of the Tyhroid Gland. Otolaryngol Clin North Am 1996; 29(4): 629-35.

69. Harness JK. Total Thyroidectomy: Complications and Technique. World J Surg 1986; 10:781-8.

70. Lee MS. Relative Direction and Position of Recurrent Laryngeal Nevre for an Anatomical Configuration. Surg Radiol Anat 2009; 31: 649-55.

71. Pelizzo MR. Zuckerkandl's Tuberculum: an Arrow Pointing to the Recurrent Laryngeal Nerve (constant anatomical landmark). J Am Coll Surg 1998; 196: 796-801.

72. Tanya F, Gallagher III, D, Joshua D. Surgical anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands; Otolaryngology Clinics of North America APR 2010;43(2):221-7.

73. Anandi HWS. Randomized clinical trial of Ligasure versus conventional suture ligation in thyroid surgery. Head Neck Oncol 2012; 4: 22.

74. MishraA AA, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. World J Surg 2001; 25: 307-10.

75. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia M. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinoduler goiter. Int Surg 1998; 83: 202-4.

76. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19(11): 1167-214.

77. Farrag TY, Agrawal N, Sheth S, et al. Algorithm for safe and effective reoperative thyroid bed surgery for recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. Head Neck, 2007; 29(12):1069-74.

78. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. Thyroid, 2009; 19(7): 683-9.

79. Güney E, Çaglı S, Yüce I. Tiroit ve Paratiroit Cerrahi Hastalıkları, Istanbul: Iyi işler Matbaası, 2008; p215-44.

80. Shaha AR. Complications of neck dissection for thyroid cancer. Ann Surg Oncol, 2008; 15(2): 397- 9.

81. Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg Oncol 2008; 15(4): 1177-82.

82. Grodski S, Cornford L, Sywak M, et al. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. ANZ J Surg 2007; 77(4): 203-8.

83. Moo TA, Umunna B, Kato M, et al. Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg 2009; 250(3): 403-8.

84. Roh JL, Park JY, Rha KS. Is central neck dissection necessary for the treatment of lateral cervical nodal recurrence of papillary thyroid carcinoma? Head Neck 2007; 29(10): 901-906.

85. Ünalp HR, Tarcan E. Diferansiye tiroid kanserlerde santral kompartman lenf nodu diseksiyonu. Endokrinolojide Diyalog 2011; 8(1): 19-24.

86. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. Cell Mol Biol Lett, 2004; 9 (2): 305-28.

87. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. Hum Pathol, 2000; 31: 428-33.

88. Herrman ME, LiVolsi VA, Pahsa TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin 3 in benign and malignant thyroid lesions. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 710-3.

89. Saggiorato E, Cappia S, de Giuli P. Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invazive follicular thyroid carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001; 86: 5152-8.

90. Leytus SP, Loeb KR, Hagen KK, Davie EW. A novel trypsin-like serin protease (Hepsin) with a putative transmembrane domain expressed by human live and hepatomacells. Biochemistry, 1988; 27: 1067-74.

91. Kazama Y, Hamamoto T, Foster DC, Kisiel W. Hepsin, a putative membraneassociated serine protease, activates human factor VII and initiates a pathway of blood coagulation on the cell surface leading to thrombin formation. J Biol Chem 1995; 270: 66-72.

92. Torres RA, O'Shea KS, Tsuji A, Chou SH, Kurachi K. Hepsin, a putative cellsurface serine protease, is required for mammalian cell growth, Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90 (15): 7181-5.

93. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society; 2008.

94. Wu Q, Parry G. Hepsin and prostate cancer, Frontiers in Bioscience 2007; 12: 5052-9.

95. Bohinski RJ, Di Lauro R, Whitsett JA. The lung-specific surfactant protein B gene promoter is a target for thyroid transcription factor 1 and hepatocyte nuclear factor 3, indicating common factors for organ-specific gene expression along the foregut axis. Mol Cell Biol 1994; 14: 5671–81.

96. Fabbro D, Di Loreto C, Stamerra O, Beltrami A, Lonigro R, Damante G. TTF-1 gene expression in human lung tumours. Eur J Cancer 1996; 32: 512–7.

97. Guazzi S, Price M, De Felice M, Damante G, Mattei M-G, Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. EMBO J 1990; 9: 3631–9.

98. Holzinger A, Dingle S, Bejarano PA, et al. Monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1: production, characterization, and usefulness in tumor diagnosis. Hybridoma 1996; 15: 49–53.

99. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. Adv Anat Pathol 2000; 7: 123–7.

100. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1, e-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2000; 24: 598–606.

101. Harlamert HA, Mira J, Bejarano PA, et al. Thyroid transcription factor-1 and cytokeratins 7 and 20 in pulmonary and breast carcinoma. Acta Cytol 1998; 42: 1382–8.

102. Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. Mod Pathol 1996; 9: 445–452.

103. Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. Mol Cell Endocrinol 2010; 322: 64-71.

104. Akinoto Y, Hirabayashi J, Kasai K,Hirano H. Expression of the endogenous 14- kDa betagalactoside-binding lectin galectin in normal human skin. Cell Tissue res 1995; 280: 1-10.

105. Sato S, Burdet I, Hughes RC. Secretion of the baby hamster kidney 30-kDa galactosebinding lectin from polarized and non-polarized cells: a pathway independent of the endoplasmic reticulum- golgi complex. Exp Cell Res 1993; 207: 8-18.

106. Lotan R, Matsushita Y, Ohanessian D, et al. Lactose- binding lectin expression in human colorectal carcinomas: Relation to tumor progression. Carbonhydrate Res, 1991; 51: 387-93.

107. Irimura T, Matsushita Y, Sutton Rc, Carralero D, Ohannesian DW, Cleary KR. Increased content of a endogenous lactose-binding lectin in human colorectal carcinoma progressed to metastatic stages. Cancer Res, 1991; 51: 387-93.

108. Yoshii T, Inohara H, Takenaka Y, Honjo Y, Akahani S, Nomura T. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells. Int J Oncol 2001; 18(4): 787-92.

109. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. Cancer Research 1998; 58: 3015-20.

110. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle Ad A, Kloos RT. Galectin-3, fibronektin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol 2004; 23: 1-10.

111. Scott HS, Kudoh J, Wattenhofer M, Shibuya K, Berry A, Chrast R, et al. Insertion of beta-satellite repeats identifies a transmembrane protease causing both congenital and childhood onset autosomal recessive deafness. Nat Genet 2001; 27: 59–63.

112. Xing P, Li J, Jin F, Zhao T, Liu Q, Dong H, et al. Clinical and biological significance of hepsin overexpression in breast cancer. J Invest Med 2011; 59: 803–10.

113. Stephan CG, Yousef M, Scorilas A, Jung K, Jung M, Kristiansen G, Hauptmann S, Kishi T, Nakamura T, Loening SA & Diamandis EP: Hepsin is highly over expressed in and a new candidate for a prognostic indicator in prostate cancer. J Urol 2004; 171, 187-91.

114. Zhang P, Li JG, Jin F, Zhao TT, Liu Q, Dong H, et al. Clinical and biological significance of Hepsin overexpression in breast cancer. J Investig Med 2011; 59(5): 803-10.

115. El-Rebey HS, Kandil MA, Samaka RM, Al-Sharaky DR, El Deeb K. The Role of Hepsin in Endometrial Carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2017 ; 25(9): 624-631.

116. Tanimoto H, Yan Y, Clarke J, Korourian S, Shigemasa K, Parmley TH, et al. Hepsin, a cell surface serine protease identified in hepatoma cells, is overexpressed in ovarian cancer. Cancer Res 1997 ; 57(14): 2884-7.

117. Bugge TH, Antalis TM, Wu Q. Type II transmembrane serine proteases. J Biol Chem 2009; 284: 23177–81.

118. Szabo R, Bugge TH. Type II transmembrane serine proteases in development and disease. Int J Biochem Cell Biol 2008; 40: 1297–316.

119. Choi SY, Bertram S, Glowacka I, Park YW, Pohlmann S. Type II transmembrane serine proteases in cancer and viral infections. Trends Mol Med 2009; 15: 303–12.

120. Valsamo KA, Konstantinos NS, Robert JH, David LR. Thyroid Transcription Factor-1 Is an Independent Prognostic Factor for Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 271-278.

121. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TITF1) gene regulation in the lung. Clin Sci (Lond). 2009; 116(1): 27-35.

122. Daisuke N, Yunjia T, Luis C, Michael R and Ronald G. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. Modern Pathology 2008; 21: 192–200.

123. Shioko K. Thyroid-Specific Transcription Factors and Their Roles in Thyroid Cancer. Journal of Thyroid Research 2011; 1-8.

EKLER

EK-1: Genel Cerrahi Kurul Onayı

.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Başkanlığı
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : 42190979-200-E.1800010442 10.01.2018
Konu : Dr.Ufuk MEMİŞ'ın Tez Hk.

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi **Dr.Ufuk MEMİŞ'in** uzmanlık tez çalışmasını **'' Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin -3 Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör -1 Seviyelerinin Belirlenmesi "**konusunda ve Prof. Dr.M.Nuran AKÇAY yöneticiliğinde yapması kararı alınmıştır.

Tez konusu ve tez yöneticiliği ile ilgili Anabilim Dalımızın almış olduğu kurul kararı ilişikte gönderilmiş olup, konunun etik kurulunuzda incelenerek sonucunun Anabilim Dalımıza bildirilmesi hususunda gereğinin yapılmasını bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN
Anabilim Dalı Başkanı

Ek :
1 - Dr.Ufuk MEMİŞ'in Tez Kurul Kararı
2 - İÇİNDEKİLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 3446501
Elektronik Ağ: http://www.atauni.edu.tr/#!birim=tip-fakultesi
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr
Bilgi: Ayşegül ÖZCAN
Faks: +90 442 3446528
E-Posta: tipfak@atauni.edu.tr

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurul Kararı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurulu 05.01.2018 tarihinde saat 09:00'da toplanmıştır.

Tez yöneticiliği Prof. Dr.M.Nuran AKÇAY tarafından yürütülen,Arş.Görevlisi Dr. Ufuk MEMİŞ' in ihtisas tezi olarak projesi ekte sunulan " Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin -3 Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör -1 Seviyelerinin Belirlenmesi "konulu çalışmanın verilmesine oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr.M.Ilhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Başkanı

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

Prof.Dr.M. Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

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

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

Yrd.Doç.Dr.Ercan KORKUT
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Erdem KARADENİZ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Nurhak AKSUNGUR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Esra DİŞÇİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

EK-2: Cerrahi Bilimler Kurul Onayı

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

Oturum Tarihi : 17.01.2018
Oturum Sayısı : 02

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulumuz **17.01.2018 Çarşamba** günü Saat 12.30'da Başhekimlik Salonunda bulunan Kurul Odasında Prof. Dr. Orhan KARSAN'ın; başkanlığında toplandı ve aşağıdaki kararlar alınmıştır.

Önce gündem maddeleri okundu, bunların haricinde tartışılmak ve görüşülmek istenen konuların olup olmadığı soruldu, son anda toplantıya yetiştirilen Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri Dr. Mehmet Cenk TURĞUT, Dr. Ahmed Arif UZUN, Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ufuk MEMİŞ'in; tez projelerinin gündeme alınması teklif edildi, oy birliği ile kabul edildi ve normal gündem maddelerine geçildi.

KARAR NO : 02 – Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının 12.01.2018 tarih ve 1800015836 sayılı **"Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010 ile 2015 Yılları Arasında Doğum Yapan Diabetes Mellitus ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Gebelik Olgularında Maternal ve Perinatal Sonuçlar"** konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Eda BİNGÜL'ün; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,
Prof. Dr. Metin İNGEÇ'in; yapmasına,

KARAR NO : 03 – Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığının 15.01.2018 tarih ve 1800017599 sayılı **"Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Lerkanidipin'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"** konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Serkan DÜLGER'in; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,
Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU'nun; yapmasına,

KARAR NO : 04 – Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığının 16.01.2018 tarih ve 1800020629 sayılı **"İleri Yaş Rotator Manşet Rüptürü Olan Hastalarda Transosseoz Tespit Sonuçlarımız"** konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Mehmet Cenk TUĞRUT'un; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KÖSE'nin; yapmasına,

KARAR NO : 05 – Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığının 16.01.2018 tarih ve 1800020633 sayılı **"Adolesan İdiopatik Skolyoz Cerrahisinde Ponte Osteotomisinin Karşılaştırmalı Sonuçları"** konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Ahmed Arif UZUN'un; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,
Prof. Dr. Ömer Selim YILDIRIM'ın; yapmasına,

……/…..

KARAR NO : 06 – Ürooji Anabilim Dalı Başkanlığının 16.01.2018 tarih ve 1800020493 sayılı **"Bilateral ve Unilateral Kriptorşidizim Olgularında Epididimal Anomali Sıklığı Karşılaştırmalı Prospektif Çalışma"** konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU'nun; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,

Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'un; yapmasına,

KARAR NO : 07 – Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 10.01.2018 tarih ve 1800010442 sayılı **"Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin -3 Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör -1 Seviyelerinin Belirlenmesi"** konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Ufuk MEMİŞ'in; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,

Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY'ın; yapmasına,

KARAR NO :08- Gündemin son maddesi olan dilek ve temennilerde görüşülecekve tartışılacak her hangi bir konu olmadığından alınan kararlalrın kabülüne;

Mevcudun oy birliğiyle karar verildi

…./….

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

Prof.Dr. Azam DEMİREL
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr.M.İlhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı
İmza

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

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

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

Prof.Dr.Hüsnü KÜRŞAD
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı
İmza

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

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

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

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

Prof. Dr.Önder TAN
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Yakup KUMTEPE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı
İmza

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

Raportör
İsa YALÇIN
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Sekreteri
17.01.2018

EK-3: Etik Kurul Onayı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/33
Konu : Etik Kurul Kararı

15.02.2018

Sayın: Prof.Dr.Müfide Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin-3 Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör -1 Seviyelerinin Belirlenmesi"** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof.Dr.Müfide Nuran AKÇAY**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Tiroit Kanserli Hastalarda Galektin-3 Hepsin (TMPRSS1) ve Tiroit Transkripsiyon Faktör -1 Seviyelerinin Belirlenmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 2 Karar No: 24**	**Tarih:** 15.02.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.İlker İNCE
Üye

Yrd.Doç.Dr.Zahide KOŞAN
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

Ufuk Mersin

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

2014	Araştırma No:

Araştırmanın adı:	Tiroid kanserli hastalarda ...

Araştırmanın adı çalışma içeriği ile uyumlu mu?	Evet ☐	Hayır ☐

Araştırmanın destekleyicisi var mı?	Evet ☒	Hayır ☐
Bütçe formu doldurulmuş mu? BAP destekli	Evet ☒	Hayır ☐
Bütçe ile ilgili varsa eleştirileriniz Boss TL'li bir bütçe var. Kıst olunması için		

ARAŞTIRMADAKİ GÖNÜLLÜ POPÜLASYONU		
Sayı olarak	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
Çalışmanın içeriğine	Uygun ☒	Uygun değil ☐
Gönüllü bilgilendirme formu	Uygun ☒	Uygun değil ☐
Yetersizse Önerileriniz		

BAŞVURUDA YER ALAN KLİNİK ARAŞTIRMA MERKEZLERİ/ARAŞTIRMACILAR		
Katılımcılar çalışmanın kapsamına uygundur	Evet ☒	Hayır ☐
Çalışma kapsamına katılmasının uygun olduğunu düşündüğünüz birimler konusunda önerileriniz...		

Araştırmada uygulanacak yaklaşım ve yöntemleri		
GİRİŞ VE AMAÇ	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
MATERYAL VE METOD	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
KAYNAKLAR	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
Yetersizse Önerileriniz		

ARAŞTIRMANIN TASARIMI İLE İLGİLİ GÖRÜŞLER

Gönüllü katılımcı var.

Hayırsız Hanım

EK-4: Bilimsel Araştırma Projeleri Kurul Onayı

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Konu: Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
08.06.2018

Sayın Prof.Dr. Müfide Nuran AKÇAY

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. Atilla KASKIN
Koordinatör

Proje Başlığı: TİROİT KANSERLİ HASTALARDA GALEKTİN3 HEPSİNTMPRSS1 VE TİROİT TRANSKRİPSİYON FAKTÖR1 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Proje No: TTU-2018-6644

Proje Türü: T.Uzmanlık

Süresi: 9 ay

Başlama Tarihi: 08.06.2018

Onaylanan Bütçesi: 6.527,05 TL

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr. Müfide Nuran AKÇAY

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. UFUK MEMİŞ, DR.ÖĞR.ÜYESI NURİNNİSA ÖZTÜRK

EK-5: Bilgilendirilmiş Onam Formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY tarafından yürütülen "Tiroid hastlarıklarında ameliyat öncesi bakılacak kanda iyi huylu (benign)ya da kötü huylu (malign) arıyımını yapaıbilecek belrteçlerin tespiti " amacı olan araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanıla caktır.

1. **Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)**
   a. Araştırmanın Amacı: Tiroid hastlarıklarında ameliyat öncesi bakılacak kanda iyi huylu (benign)ya da kötü huylu (malign) arıyımını yapaıbilecek belrteçlerin tespiti
   b. Araştırmanın İçeriği: Ameliyatnızdan önce sizden bir tüp kan numunesi alınacak
   c. Araştırmanın Nedeni: ☐ Bilimsel araştırma ☐ Tez çalışması XX
   d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 4 ay.
   e. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

2. **Çalışmaya Katılım Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı bulduın ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:
Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

Araştırmacının
Adı-Soyadı:.....
İmzası

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

EK-6. Çalışma Formu

Hasta sıra no:

Dosya no:

Hastanın adı soyadı :

BARKOD

Yaş : _____ Cinsiyet: Erkek ☐ Kadın ☐

1) Tiroitten operasyon öyküsü var mı ? Evet ☐ Hayır ☐

2) Tiroit kanseri öyküsü var mı ? Evet ☐ Hayır ☐

3) Ailesinde tiroit kanseri öyküsü var mı ? Evet ☐ Hayır ☐

4) Ailesinde tiroit harici kanser öyküsü var mı ? Evet ☐ Hayır ☐

5) Boyun bölgesine radyoterapi öyküsü var mı ? Evet ☐ Hayır ☐

6) USG tek taraflı nodül ☐ Bilateral nodül ☐

7) USG boyunda LAP YOK ☐ Reaktif LAP ☐ Metastatik/Malign LAP ☐

8) İnce iğne aspirasyon biyopsi soncu : Yapılmamış ☐ Benign ☐ Malign ☐

9) Tiroit ilacı kullanıyor mu Hayır ☐ Evet: (adı ve dozu)_____

10) HGB:_____

11) Biyokimya anormal değer: _____

12) TSH:_____ Normal ☐ Düşük ☐ Yüksek ☐
T4:_____ Normal ☐ Düşük ☐ Yüksek ☐

==========

13) Yapılan operasyon Total tiroidektomi ☐ Lobektomi ☐

14) Postop patloji soncu

Benign ☐

Foliküler ca	Papiller ca	hürthle	Anaplastik	Diğer_____
☐	☐	☐	☐	☐