T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2010 - 2020 YILLARI ARASINDA HASTANEMİZE BAŞVURAN OPERE PAPİLLER TİROİD KANSERİ TANILI HASTALARDA ANTROPOMETRİK VE METABOLİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. NUMAN KAVAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışmanı
Prof. Dr. Habib BİLEN

Erzurum-2022

ONAY

"2010 - 2020 Yılları Arasında Hastanemize Başvuran Opere Papiller Tiroid Kanseri Tanılı Hastalarda Antropometrik ve Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 22.11.2017 tarih 08 no'lu oturumunun 4 no'lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 04.02.2020 tarih 2 no'lu oturumunun 15 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 28.05.2020 tarih ve 6 no'lu oturumunun 67 no'lu kararı ile Prof. Dr. Habib BİLEN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Numan KAVAZ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **I**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **IV**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **V**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**
ÖZET ..... **VIII**
ABSTRACT ..... **X**
TEŞEKKÜR ..... **XII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1.Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi 2
2.2. Tiroid Kanseri 3
2.2.1. Foliküler Kaynaklı Tiroid Kanseri 3
2.2.1.1 Diferansiye Tiroid Kanserleri 4
2.2.1.1.1 İyi Diferansiye Tiroid Kanserleri 4
2.2.1.1.1.1 Foliküler Tiroid Kanseri 4
2.2.1.1.1.2 Papiller Tiroid Kanseri 4
2.2.1.1.1.2.1 Epidemiyoloji 4
2.2.1.1.1.2.2 Etiyoloji 5
2.2.1.1.1.2.3 Patofizyoloji 6
2.2.1.1.1.2.4 Klinik Bulgular 7
2.2.1.1.1.2.5 Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme 8
2.2.1.1.1.2.6 Tanı 9
2.2.1.1.1.2.7 Papiller Tiroid Kanseri Varyantları 9
2.2.1.1.1.2.7.1 Papiller Mikrokarsinom 10
2.2.1.1.1.2.7.2 Klasik Varyant 10
2.2.1.1.1.2.7.3 Foliküler Varyant 10

2.2.1.1.1.2.8 Evreleme 11
2.2.1.1.1.2.9 Tedavi 15
2.2.1.1.1.2.9.1 Tiroidektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu 15
2.2.1.1.1.2.9.2 Hormon Replasman Tedavisi 16
2.2.1.1.1.2.9.3 Radyoaktif İyot Tedavisi 16
2.2.1.1.1.2.9.4 Radyoterapi 17
2.2.1.1.1.2.9.5 Sistemik Tedaviler 17
2.2.1.1.1.2.9.6 Tedavi Sonrası Takip 17
2.2.1.1.2 Kötü Diferansiye Tiroid Kanseri 18
2.2.1.2 Anaplastik Tiroid Kanseri 18
2.2.1. Nöroendokrin C Hücreleri Kaynaklı Tiroid Kanseri 18
2.2.1.1 Medüller Tiroid Karsinomu 18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 19
4. BULGULAR 22
4.1. Tanı Anındaki Verilerin Değerlendirilmesi 22
4.2. Tiroidektomi Sonrası Verilerin Değerlendirilmesi 25
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47
7. KAYNAKLAR 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Papiller Tiroid Kanseri Varyantları 9

Tablo 2. Papiller Tiroid Kanserinde TNM Evrelemesi 11

Tablo 3. Persistan/Nüks Hastalık Riskini Tahmin Etmek İçin Amerikan Tiroid Derneği (ATA) Risk Sınıflandırma Sistemi 13

Tablo 4. Papiller Tiroid Kanseri Varyantları Arası Kilo Değişimi 27

Tablo 5. Diyabetes Mellitus Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Kilo Artış Ortalamaları 28

Tablo 6. Papiller Tiroid Kanseri Olan Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Son Kontrole Geldiği Lipid Profil Ortalamaları 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların Cinsiyet Göre Dağılımı 22

Şekil 2. Papiller Karsinomun Varyantlara Göre Dağılımı 23

Şekil 3. Hastaların Tanı Anında BMI'ye Göre Dağılımı 24

Şekil 4. Hastaların tanı anındaki tiroid fonksiyonlarının dağılımı 24

Şekil 5. Hastaların Tiroidektomi Sonrası BMI'sine Göre Dağılımı 26

Şekil 6. Diyabetes Mellitus Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği 28

Şekil 7. Hipertansiyon Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği..... 29

Şekil 8. Alkol Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği..... 30

Şekil 9. Sigara Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği..... 31

Şekil 10. Düzenli Olarak Egzersiz Yapan ve Yapmayan Hastaların Kilo Değişimi 32

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi

ALK : Anaplastik Lenfoma Kinaz

Anti TPO : Anti Tiroid Peroksidaz

ATA : Amerikan Tiroid Cemiyeti

ATP : Adenozin Trifosfat

BMI : Vücut Kitle İndeksi

BRAF : v-Raf Murin Sarkomu Viral Onkogen HomologB

Cm : Santimetre

DIT : Diiyodotironin

DM : Diyabetes Mellitus

ETV6 : Translokasyon-Ets-leukemia virüs

FAP : Familyal Adenomatöz Polipozis

FTK : Foliküler Tiroid Karsinomu

Gr : Gram

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

I_{131} : İyot 131

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Kg : Kilogram

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LT_4 : Levotiroksin

M^2 : Metrekare

MIT : Monoiyodotironin

MAPK : Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NTRK3 : Nörotropik Reseptör Tirozin Kinaz 3

PET-CT : Pozitron Emisyon Tomografisi

PI3K-AKT : Fosfotidilinositol 3-kinaz

PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RET	: Rearranged During Transfection
STRN	: Striatin
Tg	: Tiroglobulin
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TBG	: Tiroid Bağlayıcı Globulin
TRH	: Tiroid Releasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T_3	: Triiyodotironin
T_4	: Tiroksin

ÖZET

2010 - 2020 Yılları Arasında Hastanemize Başvuran Opere Papiller Tiroid Kanseri Tanılı Hastalarda Antropometrik ve Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi

Amaç: Opere papiller tiroid kanseri tanılı hastaların tiroidektomi öncesi ve sonrası metabolik ve antropometrik verilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır. Çalışmamız gelecekteki hastaların takibinde önemli olacaktır.

Yöntem: Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 2010-2020 yılları arasında başvurmuş, papiller tiroid kanseri tanısı konulmuş 100 hasta dahil edildi. Hastalara ait veriler; 2010-2020 yılları arasındaki poliklinik kayıtlarına dayanmaktadır. İncelenen hasta dosyalarında hastalara ilişkin demografik veriler (yaş, cinsiyet), antropometrik veriler (boy, kilo, vücut kitle indeksi(BMI), bel çevresi), tanı anındaki ve son poliklinik kontrolüne geldiğindeki laboratuvar bulguları (High Hipodansity Lipoprotein(HDL), Low Hipodansity Lipoprotein (LDL), trigliserid(TG), total kolesterol(TK), tiroid stimulan hormon(TSH), tiroksin(T_4), tiroglobulin(Tg) düzeyleri), ameliyat sonrası süre, egzersiz alışkanlığı, diyabetes mellitus (DM) varlığı, hipertansiyon(HT) öyküsü, alkol tüketimi, ve sigara kullanım öyküsü araştırıldı.

Bulgular: Hastaların cinsiyet dağılımında %87'si kadın, %13'ü erkek olarak saptandı. Diyabetes mellitus tanısı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan kilo artışı bakımından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017). Diyabetes mellitus tanısı olmayan hastalarda kilo artışının daha fazla olduğu görüldü.

Hastaların tanı anındaki BMI ve son başvurularındaki BMI arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r_s =0,833, p<0,05). Hastaların tanı anındaki kiloları ve son başvurularındaki kiloları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r_s=0,868, p<0,05).

Sonuç: Opere papiller tiroid kanseri olan hastaların tiroidektomi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede kilo aldıklarını tespit ettik. Kilo alımına etki eden nedenler hakkında ortak bir görüş mevcut olmayıp bu açıdan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda tiroidektomi sonrası diyabetes mellitus tanısı olmayan hastalarda diyabetes mellitus tanısı olan hastalara göre kilo artışı anlamlı derecede fazlaydı. Çalışmamızdaki diğer antropometrik ve metabolik verilerin kilo alımı üzerine anlamlı derecede etkisi olmadığını tespit ettik. Papiller tiroid kanseri olan hastaların tiroidektomi sonrası antropometrik ve metabolik verilerinin değişimini ve bu değişimin nedenlerini belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Papiller Tiroid Kanseri, Antropometrik Veriler, Metabolik Veriler, Kilo Alımı, Tiroidektomi, Diyabetes Mellitus, Papiller Mikrokarsinom

ABSTRACT

Evalution of Anthropometric and Metabolic Data of Operated Papillary Thyroid Cancer Patients Admitted to Our Hospital Between 2010-2020

Aim: Patients with operated papillary thyroid cancer; It is the evaluation and comparison of metabolic and anthropometric data before and after thyroidectomy. Our study will be important in the follow-up of future patients.

Material and Method: A total of 100 patients diagnosed with papillary thyroid cancer who applied to the Endocrinology and Metabolism Diseases Outpatient Clinic of Ataturk University Faculty of Medicine between 2010 and 2020 were included in the study. The data of the patients are based on outpatient clinic records between 2010 and 2020. In the analayzed patient files, demographic data (age, gender), anthropometric data (height, weight, body mass index, waist circumference), laboratory findings at the time of diagnosis and at the final outpatient clinic control (High Hypodensity Lipoprotein, Low Hypodansity Lipoprotein), triglyceride, total cholesterol, Thyroid stimulating hormone, T_4, thyroglobulin levels), postoperative time, exercise habit, history of diabetes mellitus and hypertension, alcohol consumption, smoking history were investigated.

Results: In the gender distribution of the patients, 87% were women and 13% were men. The difference between patients with diabetes mellitus and those without it in terms of weight gain from the time of diagnosis to the time of the last control was found to be statistically significant (p=0.017). More weight gain was observed in patients without diabetes mellitus diagnosis.

The difference between the BMI at the time of diagnosis and the BMI at the last admission was found to be statistically significant (r_S=0.833, p<0,05). The difference between the weight of the patients at the time of diagnosis and the weight at the last application was found to be statistically significant (r_S=0.868, p<0,05).

Conclusion: We found that patients with operated papillary thyroid cancer gained statistically significant weight after thyroidectomy. There is no common opinion about the causes that affect weight gain, and new studies are needed in this respect. In our study, weight gain was significantly higher in patients without diabetes than in patients with diabetes. We found that other anthropometric and metabolic data in our study had no significant effect on weight gain. New studies are needed to determine the postoperative anthropometric and metabolic data of patients with papillary thyroid cancer and to determine the reasons for this change.

Keywords: Papillary Thyroid Cancer, Anthropometric Data, Metabolic Data, Weight Gain, Thyroidectomy, Diabetes Mellitus, Papillary Microcarcinoma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca destekleri ile yanımda olan tecrübelerini benimle paylaşan ve yol gösterici olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Habib BİLEN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda deneyimiyle desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Memiş ÖZDEMİR'e yakın ilgi ve özverisinden ötürü teşekkür ederim.

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, güzel anılar paylaştığımız, yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen değerli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve desteklerini ömrüm boyunca hissettiğim bu günlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan aileme; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Uzm. Dt.Tuğçe KAVAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Numan KAVAZ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle kadınlarda artış göstermektedir. Maligniteler içinde kadınlarda %2, erkeklerde %0,5 sıklığında izlenir (1-3). Tiroid kanserlerine bağlı mortalite bir milyon kişide yaklaşık 6-8 oranındadır (2, 4).

En sık 30-70 yaş arasında ve kadınlarda izlenmektedir(5,6). Tiroid kanserinin sıklığı artmasına rağmen mortalitesi azalmıştır. Bunun nedeni hastaların daha erken tanı alması, cerrahi ve radyoaktif iyot gibi tedavi çeşitliliklerinin planlanabilmesidir (7).

Yeni tanı konulmuş tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu papiller tiroid karsinomları (PTK) oluşturur (8). PTK'nın prognozu genellikle iyidir ve mortalite oranı oldukça düşüktür (9). PTK tanısı alan hastalar için birincil tedavi yöntemi tiroidektomidir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tiroid kanseri veya nodülleri nedeni ile 2011 yılında yaklaşık 130.000 tiroid ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Artan bu ameliyat sayısı nedeni ile ameliyat sonrası süreç ve ameliyatın olası etkileri de hem klinisyen hem de hastalar açısından önem kazanmıştır (11, 12).

Tiroidektomi öncesi hipertiroidik olan hastaların operasyon sonrası kilo aldıkları izlenmiş, bunun nedeni de dolaşımdaki tiroid hormonlarının azalmasına bağlanmıştır. Diğer yandan, tiroidektomi öncesi ötiroid olan hastalarda tiroid cerrahisinin kilo üzerindeki etkisi net değildir. Tiroid ameliyatı sonrası hastalar genellikle kilo alımından şikayet ederler. Bu konuyu inceleyen çalışmalarda net bir sonuç elde edilememiştir (13-16).

Bu çalışmanın amacı, opere papiller tiroid kanseri tanılı hastaların antropometrik verilerinin, tiroidektomi öncesi ve sonrası metabolik verilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi ortalama 20-25 gr ağırlığında, kalkan şeklinde bir yapıdır. Ortalama uzunluğu 6 cm'dir. İki lob ve bunları birleştiren isthmus adlı geçiş kısmından oluşur. Kanlanması eksternal karotis arterin dalları olan süperior tiroid arterler ve tiroservikal trunkusun dalı olan inferior tiroid arter tarafından sağlanır. Venleri arterlere eşlik eder ve 2-3 çifttir. Üst ve orta tiroid ven internal juguler vene boşalır (17). Tiroid bezi iki farklı tipte endokrin hücre bulunduran bir bezdir. Bunlardan foliküler hücrelerden (tirositler) tiroid hormonları, parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) somatostatin ve kalsitonin salgılanır. Tiroid hormonları gelişme, büyüme ve metabolizma hızı üzerinde etkili olurken kalsitonin kalsiyum metabolizması üzerinde etkilidir (18).

Tiroid bezi histolojisinde hormon üreten ünitelere folikül denir. Foliküller tek katlı küboidal epitelle döşelidir ve içinde kolloid denen madde bulunur (19).

Tiroid bezinden hormon salınımını hipotalamus ve hipofiz bezleri düzenler. Hipotalamus; tirotropin releasing hormon (TRH) ile hipofiz bezinden hormon salınımını düzenlerken; hipofiz bezi ise TSH ile tiroid bezinden hormon salınımını düzenler. Tiroid bezi L-triiyodotironin (T_3) ve T_4 salgılar. Tiroid hormon üretiminde iyodun rolü son derece önemlidir (20).

Folikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanarak monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanarak diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T_4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T_3 meydana gelir. Tiroid hormonları Tg'ye bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanır. Depolanan bu hormonlar 1-3 aylık ihtiyacı karşılayacak miktardadır. T_3 ve T_4; tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon olarak salgılanır, T_3 ve T_4'e afinitesi en yüksek olan taşıyıcı protein, tiroksin bağlayan globülin (TBG)'dir (21). Plazmadaki serbest tiroid hormonlarının salınmış tüm tiroid hormonlarına oranı %0,02'dir. Vücuttaki aktif form da bu serbest fraksiyondur. Tiroid bezinden salgılanan

hormonun %90'ını T_4, %10'unu ise T_3 oluşturur. T_4'ün büyük bir kısmı (%75-85) periferde T_3'e dönüştürülür. Bu dönüşüm son derece önemlidir. Bunun nedeni T_3'ün T_4'ten dört kat daha aktif olmasıdır. T_3'ün yarılanma ömrü bir gün iken, T_4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı olarak alınır. Daha sonra hücrenin çekirdeğinde bulunan reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler (22, 23).

2.2. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri tüm kanserlerin yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle kadınlarda artış göstermektedir. Maligniteler içinde kadınlarda %2, erkeklerde %0,5 sıklığında izlenir (1-3). Tiroid kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %98,1 olarak bildirilmiştir. Artan insidans eğilimine rağmen, tiroid kanseri mortalitesi; 1973 ile 2002 yılları arası ve 2009 ile 2013 yılları arası 100.000 kişide 0,5 vaka gibi görece sabit bir orana sahiptir (24, 25). Tiroid karsinomu her yaşta görülebilmesine rağmen, en yüksek insidans kadınlarda 45-49 yaş ve erkeklerde 65-69 yaş civarında görülmüştür (26). Tiroid kanserleri tiroid dokusunun folikül epitelinden köken alıp almamasına göre sınıflanabilir. Folikül epitelinden köken alan; papiller, foliküler ve anaplastik kanserlerdir. Folikül epitelinden köken almayan türler ise sarkomlar, tiroid bezinin primer lenfoması, medüller karsinom ve tiroide metastaz yapan diğer organ tümörleridir (2, 27). Başka bir sınıflamada ise; tiroid maligniteleri foliküler kaynaklı ve nöroendokrin C hücresi kaynaklı olarak iki türe kategorize edilir (28).

2.2.1. Foliküler Kaynaklı Tiroid Kanseri

Foliküler kaynaklı tiroid kanserleri; diferansiye tiroid kanserleri ve anaplastik tiroid kanseri olarak ikiye ayrılır.

2.2.1.1 Diferansiye Tiroid Kanserleri

2.2.1.1.1 İyi Diferansiye Tiroid Kanserleri

Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %95'ini oluşturan diferansiye kanserler, tiroid folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerin en yaygın türüdür (29).

İyi diferansiye ve kötü diferansiye olarak iki alt tipi vardır. Foliküler tiroid kanseri ve papiller tiroid kanseri iyi diferansiye tiroid kanserleridir.

2.2.1.1.1.1 Foliküler Tiroid Kanseri

İyi diferansiye tiroid kanserlerinin %10-15'ini oluşturan foliküler tiroid kanseri (FTK); foliküler hücre farklılaşması gösterir ve PTK'nin nükleer özelliklerini barındırmayan; malign epitelyal tümördür (30). Genelde guatr zemininde hızlı büyüyen solid nodül ile prezente olur (1). Tanısı ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile konulamaz; tanı ameliyat sonrası çıkarılan dokunun histopatolojik olarak incelenmesi ile konulur (31). Foliküler tiroid kanseri Amerikan Ortak Kanser Komitesine (AJCC) dayalı olarak papiller tiroid kanseri ile aynı şekilde evrelendirilir.

2.2.1.1.1.2 Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri; tiroid kanserleri içinde en sık görülenidir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık % 70-80 kadarını oluşturur (32). Hastalar genelde boyunda ağrısız büyüyen kitle nedeni ile başvururlar. İleri evre hastalar; dispne, ses kısıklığı, disfaji şikayeti ile başvurabilirler. Nadiren de uzak metastazlara ait şikayetler olabilir (33).

2.2.1.1.1.2.1 Epidemiyoloji

Yeni tanı tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%90) PTK oluşturur (12). Tiroid kanserleri arasında prognozu en iyi, mortalitesi en az olandır. 5-10 yıllık

sağkalım oranı %90-95 civarındadır (6). Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat sıktır. Ortalama tanı yaşı ABD'de 50'dir. Vakaların %91'i 20-74 yaş arasında tanı almıştır (34).

2.2.1.1.1.2.2 Etiyoloji

Etiyopatogenezde birçok faktör öne sürülmüştür. İyonize radyasyon en önemli risk faktörüdür (35). Radyoterapi alan kişilerde tiroid kanseri gelişme süresi ortalama 25,4 yıl olarak izlenmiş ve bu kanserlerde lenf nodu metastaz riski ile multisentrisitenin oranı yüksek olarak bulunmuştur (36, 37). İyot-131 (I^{131}) nedeni ile radyasyona maruz kalma ile tiroid kanseri gelişme riski arasında doz bağımlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (38-40). İyonize radyasyonun neden olduğu DNA hasarı karsinojenik etki yaparak translokasyonlara neden olur. PTK'da RET-PTK gen füzyonları, ayrıca; ETV6-NTRK3, STRN-ALK gibi başka füzyon onkogenlerin görülme sıklığı da %80 civarında izlenmiştir (41-43).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında kadınlarda, özellikle de premenopozal dönemde (25-29 yaş arası), erkeklere oranla daha sık izlenmektedir. Menopozdan sonra ise (özellikle 65-69 yaş arası) kadınlar ve erkekler arasındaki fark belirgin olarak azalır (44).

Etiyopatogenezde suçlanan bir diğer faktör iyot eksikliği ya da fazlalığıdır. İyot eksikliği olan bölgelerde tiroid kanserlerinden özellikle foliküler karsinomun arttığına dair yayınlar mevcuttur (45). İyot fazlalığının da BRAF-T1799A ve BRAF-V600 gen mutasyonu ile izlenen papiller tiroid kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46, 47). Ayrıca iyot eksikliği olan bölgelerde iyot replasmanı sonrası ise tiroid papiller kanseri sıklığı artmıştır (48). Papiller tiroid karsinomu ile ilişkili diğer ailesel sendromlar; ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi ve Cowden sendromudur (49-51).

Yüksek TSH seviyelerinin de diferansiye tiroid kanserine yol açtığı ve daha yüksek seviyelerde de kanserin evresinin ilerlediği belirtmişlerdir (52). Ayrıca iyi diferansiye tiroid kanseri hastalarında TSH yanıtı korunmuş olup, levotiroksin (LT_4) ile

TSH baskılayıcı tedavi ile hastalıkta regresyon oranında artma, nüks ve mortalite oranlarında ise azalma izlenmiştir (53-55).

Hashimoto tiroiditinin, tiroid kanseri oluşma riskini artırdığını ancak bir risk faktörü olsa da prognozu iyi yönde etkilediği belirtilmiştir (56). Ancak Hashimoto tiroiditinin, papiller tiroid karsinomunun riskini artırmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (57, 58). Guatr, tiroid nodülleri ve Graves hastalığının tiroid kanseri üzerine etkisi net bilinmese de hasta gruplarında kontrol gruplarına göre daha çok nodül ve guatr saptandığı belirtilmiştir (59).

Son yıllarda kanser türleri ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. 2011 yılında yapılan, 5 prospektif çalışmanın dahil edildiği kohort araştırmasında obezite ile tiroid kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (60). İnsülin direncinin de tiroid kanser riskini artırdığını savunan yayınlar bulunmaktadır (61). Kanser sıklığını artırmanın yanı sıra insülin direncinin tümör boyutu ile de ilişkili olduğu görülmüştür (62).

PTK gelişiminde diyet içeriğinin de önemli olduğu belirtilmiştir. Yüksek oranda yağ, peynir ve nişasta içeren diyet ile beslenenlerde kanser gelişim riskinin arttığı görülmüştür (63-65).

Son yıllarda araştırılan bir diğer etiyolojik faktör de D vitamini eksikliği ile kanser arasındaki ilişkidir. D vitamini eksikliği de PTK gelişimi açısından değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (66).

2.2.1.1.1.2.3 Patofizyoloji

PTK karsinogenezisinde birkaç model ileri sürülmüştür. İlk olarak, çok basamaklı karsinogeneziste; foliküler hücrelerden kaynaklı tiroid kanserlerinde kanser gelişimi temel olarak iki sinyal yolağında değişiklikten kaynaklanmaktadır. Bu yolaklar Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz (MAPK) ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K-

AKT)'dır (67). PTK vakalarının %70'inde RAS veya BRAF (v-Raf Murin Sarkomu Viral Onkogen Homolog B) proto-onkogenlerinde nokta mutasyonlar veya RET (Rearranged During Transfection) proto-onkogeninde kromozomal yeniden düzenlenme izlenmiştir (68). İkinci olarak, kanser kök hücre karsinogenezisi hakkında yapılan çalışmalarda kanser kök hücrelerinin varlığı izlenmiştir (69). Üçüncü olarak ise fetal hücre karsinogenezisi modelinde, kanser hücrelerinin tirositlerden değil fetal tiroid hücre kalıntılarından köken aldığı bildirilmiştir (70).

2.2.1.1.1.2.4 Klinik Bulgular

PTK hastaları genellikle boyunda ağrısız lenfadenopati veya ele gelen kitle ile başvururlar. Tiroid fonksiyon testleri vakaların çoğunda başvuru sırasında normaldir. Sintigrafilerde genelde soğuk nodül olarak bulgu verirler ancak nadir olarak sıcak nodüller de papiller tiroid karsinomu tanısı alabilir (71).

Polikliniğe başvuran hastalarda malignite yönünden araştırılması gereken durumlar:

- 70 yaş üzeri olması veya 20 yaş altı olan hastada nodül tespit edilmesi,
- Disfaji veya ses kısıklığı bulunması,
- Boyun bölgesine alınmış radyasyon öyküsü,
- Erkek cinsiyet,
- Ultrasonografide kitlenin düzensiz sınırlı olması, sert ve fikse olarak palpe edilmesi,
- Eşlik eden servikal lenfadenopati varlığı,
- Hasta hikayesinde tiroid kanseri öyküsü bulunması olarak sıralanabilir (72).

2.2.1.1.1.2.5 Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme

Papiller tiroid kanseri olan hastalar ele gelen kitle veya ağrısız lenf nodu ile başvururlar ve çoğunun tiroid fonksiyon testleri normaldir (71). Tiroid kanseri için değerlendirilecek hastaların hepsinde serum TSH düzeyleri görülmelidir (73). TSH değeri normalin altında ise hipertiroidi açısından T_4, T_3 ve tiroid sintigrafisi istenmelidir. Soğuk nodüller ultrasonografi ile İİAB açısından değerlendirilmelidir (74). TSH yüksek ise santral hipotiroidi, normal ise Hashimoto tiroiditi akılda bulundurulmalıdır. Hashimoto düşünülmesi durumunda anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) bakılmalıdır (74).

Nodül değerlendirilmesinde rutin Tg ölçümü önerilmemektedir, kanser taramasında özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek değildir (74).

Tiroid nodülü şüphesinde tiroid ultrasonografisi ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide karsinomlar genelde hipo veya izoekoik, uzunluğu eninden fazla, sınırları düzensiz, içerisinde mikrokalsifikasyonlar içeren, düzensiz vaskülarizasyona sahip solid nodüller olarak izlenirler (75)

Tiroid nodüllerinde tanıda diğer yardımcı görüntüleme yöntemleri; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve tiroid sintigrafisidir. Bilgisayarlı tomografi, kanserin çevre dokuya invazyonunun tanısında yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle papiller tiroid kanseri olan hastaların servikal lenfadenopatilerinin tetkikinde değerlidir(6). Tiroid sintigrafisi de tanıda önemli yer tutar. Sintigrafide malign hücreler, genelde normal doku hücrelerine göre daha hipofonksiyone olduğundan radyoaktif iyodu daha az uptake eder. Bu sebeple malign nodüller, sintigrafide genellikle hipoaktif nodül olarak görüntülenirler. Malign nodüller sintigrafide bazen normoaktif ve çok nadir olarak da hiperaktif olarak görülebilirler (76).

2.2.1.1.1.2.6 Tanı

PTK'nin tanısı İİAB ve sitopatoloji ile konulabilir ancak; kesin tanı biyopsi materyalinin patolojik değerlendirmesi ile konulur. Biyopsi alınması gereken nodüllerin özellikleri hakkında birçok kılavuz bulunmaktadır. *Society of Radiologists in Ultrasound* kriterlerinde biyopsi endikasyonu nodül boyutu ve ultrasonografik özelliklere dayanmakta iken, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği kılavuzuna göre; tüm hipoekoik nodüllerde; nodül içi vasküler noktalanmalar, sınır düzensizliği, boyunun genişliğinden fazla olması, mikrokalsifikasyonlar olması gibi malignite düşündüren bulgulardan birinin olması nodülden biyopsi alınmasını gerektirir (77, 78).

2.2.1.1.1.2.7 Papiller Tiroid Kanseri Varyantları

PTK'nın çok sayıda histopatolojik varyantı bulunur. Her varyant, farklı büyüme modellerinin, hücre tiplerinin ve stromal değişikliklerin bir kombinasyonunu gösterir. Kullanılan alt tip sınıflandırmasının, neoplazmın baskın modelini oluşturması gerektiği konusunda genel bir kanı vardır (79).

Tablo 1. Papiller Tiroid Kanseri Varyantları (10)

• Papiller Mikrokarsinom	• Hobnail Varyant
• Klasik Varyant	• Warthin Benzeri Varyant
• Enkapsüle Foliküler Varyant	• Solid/Trabeküler Varyant
• Diffüz Sklerozan Varyant	• Hurthle Hücreli (Onkositik) Varyant
• Tall Cell Varyant	• Kribriform Morular Varyant
• Kolumnar Hücreli Varyant	• Foliküler Varyant

2.2.1.1.1.2.7.1 Papiller Mikrokarsinom

Papiller tiroid karsinomunun mikrokarsinom olarak isimlendirilmesi için tümör çapı 1 cm'ye eşit veya 1 cm'den küçük olmalıdır. Bu tümörler genellikle tiroid kapsülüne yakın yerleşimlidir. Kapsülsüz olduklarında ve yaygın skleroz özellikleri gösterdiklerinde, tamamen kapsüllü tümörlerden daha agresif olarak seyredebilirler (80).

2.2.1.1.1.2.7.2 Klasik Varyant

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, klasik varyantın; vakaların yaklaşık %50'sini oluşturduğu, vakaların geri kalan %50'sinin ise çeşitli histolojik varyantlardan oluştuğu kabul edilmiştir (81). Klasik varyant PTK'lar tipik olarak kapsülsüzdür ve kısmen kistik olabilir. Mikroskobik olarak çoğu, iyi tanımlanmış bir fibrovasküler çekirdeği çevreleyen bir veya iki tümör hücresi katmanından oluşan papillaların varlığı ile karakterizedir; foliküller ve kolloid tipik olarak yoktur. Genellikle multifokaldir (82).

2.2.1.1.1.2.7.3 Foliküler Varyant

Foliküler varyant artmakta olan bir papiller tiroid kanseri türüdür. Tüm papiller kanserlerin %20-30'unu oluşturur. Morfolojik, genetik ve klinik olarak farklılık gösteren iki ana gruba sahip heterojen bir tümör grubudur. Bunlar invaziv tip ve non-invaziv kapsüler tiptir (83).

İnvaziv tipte lenf nodu metastazları, nüks ve BRAF-V600 mutasyonu sık izlenir; bu özellikleri ile klasik tip papiller tiroid kanserine benzemektedir (84). Non-invaziv kapsüler tipte, nüks ve metastaz riskinin çok daha düşük olduğu görülmüştür. Bu tip foliküler varyant, PTK'nın non-invaziv bir aşaması olduğu ve düşük riskli bir neoplazm olduğu kabul görmektedir (83).

Yukarıda belirtilen sık görülen 3 tip dışında PTK'nın diğer varyantları ise; enkapsüle foliküler, tall cell, kolumnar hücreli, hobnail, diffüz sklerozan, solid, Hurthle hücreli (onkositik), Warthin benzeri, kribriform-morular varyantlardır.

2.2.1.1.1.2.8 Evreleme

Papiller tiroid kanseri, diğer diferansiye tiroid kanserlerinde olduğu gibi tümör, lenf nodu ve metastazın değerlendirildiği (TNM) evreleme sistemine göre evrelendirilir (85) (Tablo 2).

Tablo 2. Papiller Tiroid Kanserinde TNM Evrelemesi (86)

Primer Tümör(T)

T Kategorisi	**T Kriterleri**
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	En büyük boyutu 2 cm olan tümör, tiroid ile sınırlı
T1a	En büyük boyutu ≤1 cm olan tümör, tiroid ile sınırlı
T1b	Tümör> 1 cm, ancak en büyük boyutu 2 cm, tiroid ile sınırlı
T2	Tümör> 2 cm, ancak en büyük boyutu 4 cm, tiroid ile sınırlı
T3	Tümör> 4 cm, tiroid ile sınırlı veya sadece strap kasların invazyonu ile ekstra tiroidal invazyon
T3a	Tümör> 4 cm, tiroid ile sınırlı

T3b	Herhangi bir büyüklükteki bir tümörden yalnızca strap kasları (sternohyoid, sternotiroid, tirohiyoid veya omohyoid kaslar) invaze eden ekstratiroidal invazyon
T4	Strap kaslarına ek olarak majör boyun yapılarına ekstratiroidal invazyonu içerir.
T4a	Herhangi büyüklükteki bir tümörden deri altı yumuşak dokuları, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal siniri invaze eden ekstratiroidal invazyon
T4b	Prevertebral fasyayı işgal eden veya herhangi bir büyüklükteki bir tümörden karotis arteri veya mediastinal damarları invaza eden ekstratiroidal invazyon

Lenf Nodu (N)

N Kategorisi	**N Kriterleri**
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazına ait kanıt yok
N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış benign lenf nodu
N0b	Lokorejyonel lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok
N1	Rejyonel lenf nodlarına metastaz mevcut
N1a	Seviye VI veya VII (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal / Delphian veya üst mediastinal) lenf nodlarına metastaz. Bu unilateral veya bilateral olabilir.

N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral lateral boyun lenf düğümlerine (düzey I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodlarına metastaz

Metastaz (M)

M Kategorisi	M Kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3. Persistan/Nüks Hastalık Riskini Tahmin Etmek İçin Amerikan Tiroid Derneği (ATA) Risk Sınıflandırma Sistemi (10)

Düşük risk
Aşağıdakilerin tümü mevcut olan papiller tiroid kanseri:
Bölgesel veya uzak metastaz olmaması
Tüm makroskopik tümör dokusunun rezeke edilmiş olması
Lokorejyonel dokulara invazyon olmaması
Tümörün agresif histolojisi olmaması (agresif histolojiler arasında tall cell, insular, kolumnar hücreli karsinom, Hürthle hücreli karsinom, foliküler tiroid kanseri, hobnail varyantı bulunur)
Vasküler invazyon olmaması
Tedavi sonrası taramada tiroid yatağının dışında I^{131} tutulumunun olmaması

Klinik N0 veya 5 veya daha az sayıda patolojik N1 mikrometastazlarının olması
Papiller tiroid kanserinin intratiroidal, enkapsüle foliküler varyantı olması
Kapsüler invazyonlu ve hiç veya minimal (<4 odak) vasküler invazyonla birlikte intratiroidal, iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri olması
İntratiroidal, papiller mikrokarsinom, tek odaklı veya çok odaklı, *BRAF* V600E mutasyonunun pozitif olması (biliniyorsa)

Orta risk
Aşağıdakilerden herhangi biri mevcut:
Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskobik invazyon olması
Tiroid rezidü ablasyonundan sonra yapılan tedavi sonrası taramada boyunda metastatik odaklar veya servikal lenf nodu metastazları saptanması
Agresif histolojili veya vasküler invazyonlu tümör (agresif histolojiler arasında tall cell, insüler, kolumnar hücreli karsinom, Hurthle hücreli karsinom, foliküler tiroid kanseri, hobnail varyantı)
Klinik olarak N1 veya 5 taneden fazla, en büyük boyutu 3 cm altında olan lenf nodu tutulumu
Ekstra tiroidal invazyon ve *BRAF* V600E mutasyona uğramış multifokal papiller tiroid mikrokarsinomu olması (biliniyorsa)

Yüksek risk
Aşağıdakilerden herhangi biri mevcut:
Makroskopik tümör invazyonu

Büyük rezidüel hastalık ile tamamen rezeke edilememiş tümör rezeksiyonu
Uzak metastazlar
Uzak metastazları düşündüren postoperatif serum tiroglobulin düzeyi
En büyük boyutu 3 cm'den büyük olan herhangi bir metastatik N1 lenf nodu olması

2.2.1.1.1.2.9 Tedavi

2.2.1.1.1.2.9.1 Tiroidektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu

Total tiroidektomi, diferansiye tiroid karsinomu olan çoğu hasta için tercih edilen ilk cerrahi prosedürdür (87). Diferansiye tiroid kanseri için iki potansiyel cerrahi yaklaşım vardır: Total (veya totale yakın) tiroidektomi, tek taraflı lobektomi ve isthmusektomi. Üçüncü bir seçenek olan subtotal tiroidektomi, yetersiz bir prosedür olarak kabul edilir ve önerilmez. Ameliyat türü seçimi tümör boyutuna, lenf nodu tutulumu ve çevre dokulara invazyona göre değişmektedir (88).

Diferansiye tiroid kanserleri için boyun diseksiyonu, klinik muayene veya ultrason değerlendirmesine dayalı olarak nodal hastalık tespit edildiğinde veya şüphelenildiğinde terapötik bir prosedür olarak yapılır. Tiroid kanserli hastalar için profilaktik santral boyun diseksiyonu (seviye VI) tartışmalıdır. Küçük, non-invaziv papiller ve çoğu foliküler kanser için gerekli değildir. Bununla birlikte, ilerlemiş primer tümörler (> 4 cm ve/veya ekstratiroidal invazyonu olan), klinik olarak tutulan lateral lenf nodları varsa veya daha ileri tedavinin planlanmasına katkıda bulunacaksa, profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılır (88).

Tiroid cerrahisi sonrası metabolik ve anatomik komplikasyonlar izlenebilir; metabolik komplikasyon olarak en sık hipoparatiroidizm, anatomik komplikasyon

olarak en sık laringeal sinir hasarı izlenir. Her iki komplikasyonun da lenf nodu diseksiyonu ile kombine total tiroidektomiden sonra ortaya çıkması daha olasıdır (88).

2.2.1.1.1.2.9.2 Hormon Replasman Tedavisi

Cerrahiyi takiben çoğu hasta, ötiroid durumunu korumak ve/veya tümör büyümesini kontrol etmek için LT_4 ile hormon replasman tedavisi alır. Lobektomi yapılan hastalara LT_4 ile tedavi gerekmeyebilir. Bu durumda ameliyattan 6 hafta sonra, LT_4 verilmesi gerekip gerekmediğini değerlendirmek için TSH seviyesi bakılmalı ve tedavi kararı değerlendirilmelidir (89). Ayrıca TSH, tiroid foliküler hücreleri (neoplastik olanlar dahil) için büyüme faktörü görevi gördüğünden, foliküler hücreden türetilmiş tiroid kanserinin başlangıcını ve/veya ilerlemesini potansiyel olarak etkileyebilir. Bu nedenle bazı hastalara TSH salgılanmasını baskılayan dozlarda (baskılama tedavisi) tiroid hormonu tedavisi uygulanmaktadır (90).

2.2.1.1.1.2.9.3 Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoiyot tedavisi, iyi diferansiye tiroid kanseri olan hastaların tedavisinde 1945'ten beri kullanılmaktadır. I^{131} ile tedavi, tümöral tiroid dokusunun, sodyum/iyot taşıyıcı membran yoluyla kandaki iyodu bünyesine alma kapasitesi prensibine dayanır. Normal doku ile karşılaştırıldığında, tümör dokusunda bu taşıyıcının ekspresyonu daha düşük olabilir ve bu nedenle I^{131}'in tümör tarafından alımı azalabilir. Bununla birlikte, I^{131}'in beta radyasyonu, hücre içi düzeyde serbest radikal oluşumuna, DNA lezyonuna ve son olarak tedavinin amacı olan hücre ölümüne yol açar. Diferansiye tiroid kanserlerinde I^{131} tedavisi tiroidektomi sonrası kalan sağlıklı tiroid dokusunu ortadan kaldırmak için (ablatif tedavi); lenf nodu tutulumunun nüksetmesini önlemek için (adjuvan tedavi) veya makroskopik veya metastatik hastalığı tedavi etmek için kullanılır (89).

2.2.1.1.1.2.9.4 Radyoterapi

İyi diferansiye tiroid kanserli hastaların çoğunda rezeke edilebilir tümörler vardır ve cerrahi, radyoiyot ve levotiroksin tedavisinin sonuçları mükemmeldir. Radyoterapi diferansiye tiroid kanserinin tedavisinde seyrek olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi ağırlıklı olarak; tümörleri radyoiyot konsantre edemeyen, lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen veya tekrarlayan metastatik hastalığın palyasyonu için endikedir (91). Toksisite riskini azaltmak amacıyla, tüm nodal zincire radyoterapi uygulamak yerine, genellikle tiroid yatağını (hyoidden suprasternal çentiğin altına kadar), juguler ve posterior servikal lenf düğümlerini kapsayacak şekilde nodal tutuluma göre tedavi planlanır. Geniş nodal ekstrakapsüler uzaması olan kanserlerde tüm servikal ve üst mediastinal lenf düğümü zinciri tedavi planına alınır (92).

2.2.1.1.1.2.9.5 Sistemik Tedaviler

Yukarıda belirtilen fokal tedavilere rağmen, progresif metastatik diferansiye tiroid kanserli hastalar için sistemik tedavilerin uygulanmasına dayanan yeni yaklaşımlar, etkili alternatifler olarak ortaya çıkmaktadır. Lenvatinib, Sorafenib, Vandetanib, Vemurafenib, Dabrafenib bu amaçla kullanılan ajanlardandır (93).

2.2.1.1.1.2.9.6 Tedavi Sonrası Takip

Hastalar tiroidektomi veya lobektomiden sonraki ilk yıl boyunca olası persistan veya nüks hastalığın tespiti için izlenmelidir. Bu takiplerde boyun ultrasonografisi, TSH seviyesi, tiroid hormonu baskısı altındayken serum Tg seviyelerine bakılmalıdır. Serum Tg değeri genellikle ilk yıl için her üç ile altı ayda bir ölçülür, tiroid ultrasonografisi ilk risk değerlendirmesine bağlı olarak 6-12 aylık aralıklarla yapılmalıdır. Bir yıldan sonra yukarıda belirtilen tetkiklerin takibine devam edilir. Takip aralığı tedaviye yanıta göre belirlenir ortalama olarak 6-12 ayda bir Tg ölçümü, ilk beş yıl boyunca yılda bir boyun ultrasonografisi önerilir. Manyetik

Rezonans Görüntüleme (MRG) veya Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) rutin takipte önerilmez ancak ATA'ya göre yüksek riskli olup tedaviye tam yanıt alınamamış, Tg yüksekliği olan hastalarda düşünülebilir (94).

2.2.1.1.2 Kötü Diferansiye Tiroid Kanseri

Kötü diferansiye tiroid karsinomları, davranışsal ve histolojik özellikleri iyi diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları arasında orta düzeyde olan heterojen bir neoplazm grubunu içerir (95-97). Tanı anında genelde ileri evrededirler, tiroid dışı yayılım veya lokal invazyon yapmış durumdadır (98).

2.2.1.2 Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri, foliküler epitelin farklılaşmamış tümörleridir. Diferansiye tiroid kanserlerinden farklı olarak, anaplastik kanserler son derece agresiftir ve mortalite oranı yüzde 100'e yaklaşmaktadır (99). AJCC'ye göre tüm anaplastik tiroid kanserleri tanı anında T4 ve Evre IV olarak kabul edilir (100).

2.2.1. Nöroendokrin C Hücreleri Kaynaklı Tiroid Kanseri

2.2.1.1 Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid kanseri, tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinin nöroendokrin tümörüdür (101). RET proto-onkogenindeki mutasyonlara bağlı sporadik (vakaların yaklaşık %75'inde) veya kalıtsal formda (multipl endokrin neoplazi 2) ortaya çıkar (102). Çoğu medüller tiroid kanseri; kalsitonin gibi bir tümör belirteci olarak kullanılabilen karsinoembriyonik antijen de salgılar (103, 104).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 2010-2020 yılları arasında başvurmuş, daha önceden papiller tiroid kanseri tanısı konulmuş 100 hasta dahil edildi. Hastalara ait veriler 2010-2020 yılları arasındaki poliklinik kayıtlarına dayanmaktadır. İncelenen hasta dosyalarında hastalara ilişkin demografik veriler (yaş, cinsiyet), antropometrik veriler (boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi), tanı anındaki ve son poliklinik kontrolüne geldiğindeki laboratuvar bulguları (HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, TSH, T_4, Tg düzeyleri), ameliyat sonrası süre, egzersiz alışkanlığı, diyabetes mellitus varlığı, hipertansiyon öyküsü, alkol tüketimi, sigara kullanım öyküsü araştırıldı.

En az iki kez kontrol muayenesine gelmeyen hastalar değerlendirilmeye dahil edilmedi. Hastaların tanı yaşları yıl olarak değerlendirildi. Hastalar, cinsiyetlerine göre tasnif edildi. PTK tanısı almış hastaların patoloji sonuçları incelenerek varyantları kaydedildi. Hastaların boy ölçümleri mezura kullanılarak hastanın ayak tabanından başının en üst noktası arasındaki mesafenin santimetre cinsinden ölçülmesi sonrası kaydedildi. Hastaların vücut ağırlığına, poliklinik başvurularında elektronik tartı yardımı ile kilogram cinsinden bakıldı. Vücut kitle indeksi hastaların ölçülen kilosunun boy uzunluğunun metre cinsinden değerinin karesine bölünerek hesaplandı (Quetelet İndeksi). Değerler kilogram/metrekare (kg/m^2) cinsinden belirtildi.

Vücut kitle indeksleri (BMI) Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği aralıklara göre;

18,5 kg/m^2 nin altı zayıf;

18,5-24,99 kg/m^2 arası normal kilolu

25-29,99 kg/m^2 arası aşırı kilolu

30 kg/m^2 'nin üzeri obez olarak sınıflandırıldı (105).

Bel çevresi ölçümleri bel üzerindeki kıyafetler çıkarılarak kalçaların üstü ve göğüs kafesinin alt kısmının arasında en dar yerden mezura yardımı ile ölçülüp cm cinsinden kaydedildi.

Hastaların TSH, T_4, Tiroglobulin değerleri tiroidektomi öncesi ve sonrasındaki son poliklinik kontrolündeki seviyeleri ile değerlendirildi.

T_4 değeri ng/dl cinsinden hesaplanarak normal değer aralığı laboratuvarımızca önerilen sınırlar olan; 0,58-1,38 arası olarak kabul edildi. TSH değeri µIU/ml cinsinden hesaplanarak normal değer aralığı laboratuvarımızca önerilen sınırlar olan; 0,34-5,6 arası, en yüksek ölçüm değeri 100 µIU/ml olarak kabul edildi. Tiroglobulin değeri ng/ml cinsinden hesaplanarak normal değer aralığı laboratuvarımızca önerilen sınırlar olan; 3,5-77 arası olarak kabul edildi.

Ötiroid durum; normal serum TSH, serbest T_4 seviyeleri olarak tanımlandı. Subklinik hipotiroidizm; normal serbest T_4 konsantrasyonları ile serum TSH seviyesinin referans aralığının üst sınırının üzerinde bulunması olarak tanımlandı. Subklinik hipertiroidizm; normal serbest T_4 konsantrasyonları ile serum TSH seviyesinin referans aralığının alt sınırının altında kalması olarak tanımlandı. Aşikar hipotiroidizm; normalin alt sınırının altındaki serbest T_4 konsantrasyonları ile serum TSH seviyesinin referans aralığının üst sınırının üzerinde olması olarak tanımlandı. Aşikar hipertiroidizm; üst sınırın üzerinde yükselmiş T_4 konsantrasyonları ile serum TSH seviyesinin referans aralığının alt sınırının altında kalması olarak tanımlandı.

Hastaların diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanılarının PTK tanısı konulmadan öncesinde var olup olmadığı sorgulandı. Hastaların düzenli egzersiz alışkanlıklarının olup olmadığı, sigara ve alkol kullanım öyküleri sorgulandı. Düzenli egzersizin tanımı; 20 dakika veya daha fazla süren ve nefes almada veya kalp atışında artışa veya terlemeye neden olan herhangi bir egzersiz türü olarak *American College of Sports Medicine* yönergelerine göre belirlenmiştir (106).

Hastaların papiller tiroid kanseri tanısı aldıktan sonra geçen süre yıl olarak değerlendirildi. Hastaların lipid profilinde tiroidektomi öncesi ve sonrasındaki son poliklinik kontrolündeki LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid seviyeleri değerlendirildi. LDL değeri mg/dl cinsinden hesaplanarak; normal değerin üst sınırı laboratuvarımızın üst sınırı olan 130mg/dl olarak kabul edildi. HDL değeri mg/dl cinsinden hesaplanarak; normal değerin alt sınırı laboratuvarımızın alt sınırı olan 40mg/dl olarak kabul edildi. Total Kolesterol değeri mg/dl cinsinden hesaplanarak; normal değerin üst sınırı laboratuvarımızın üst sınırı olan 200mg/dl olarak kabul edildi. Trigliserid değeri mg/dl cinsinden hesaplanarak; normal değerin üst sınırı laboratuvarımızın üst sınırı olan 150mg/dl olarak kabul edildi.

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi, SPSS 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik paket programı vasıtasıyla değerlendirildi. Verilerin normal dağılışa uyup uymadıkları Kolmogorof-Smirnov testiyle kontrol edildi, normal dağılış gösteren verilerde bağımsız iki grup karşılaştırılırken bağımsız örneklem t testi, bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Varyans analizi sonucunda önemli bulunan varyasyon kaynağına ait grup ortalamaları arasındaki farklılığı tespit etmek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılış göstermeyen verilerin analizinde; bağımsız iki grup karşılaştırılırken Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Numerik değişkenler arası ilişkiler Spearman Rho ve Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

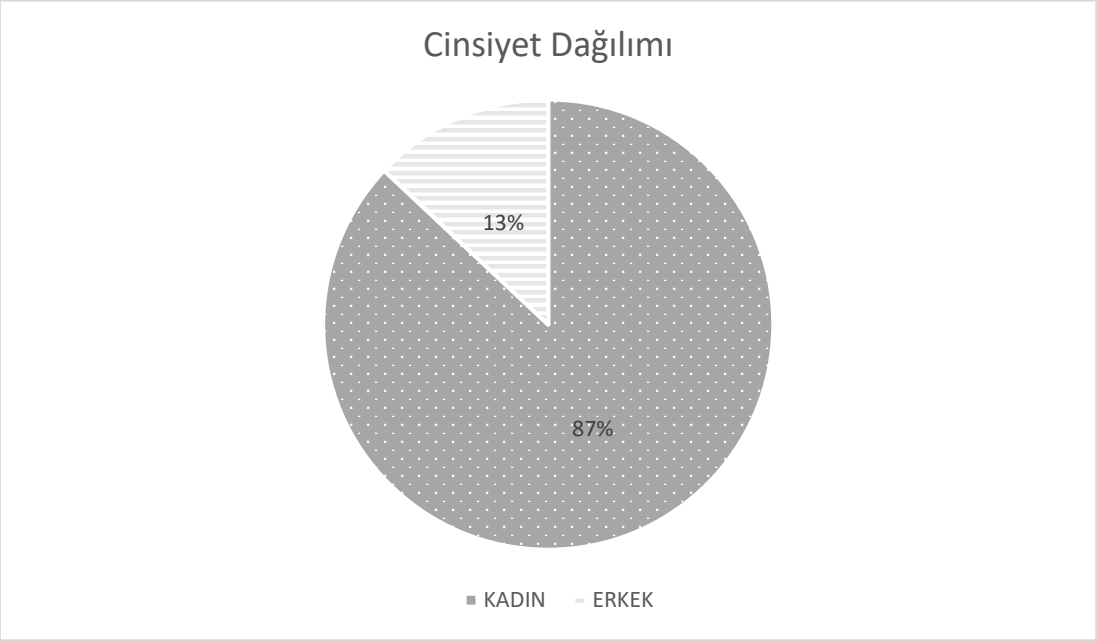
4. BULGULAR

4.1. Tanı Anındaki Verilerin Değerlendirilmesi

Bu retrospektif çalışmada 2010-2020 yılları arasındaki süre içinde papiller tiroid kanseri tanısı almış 100 hasta incelendi ve bilgileri kaydedildi.

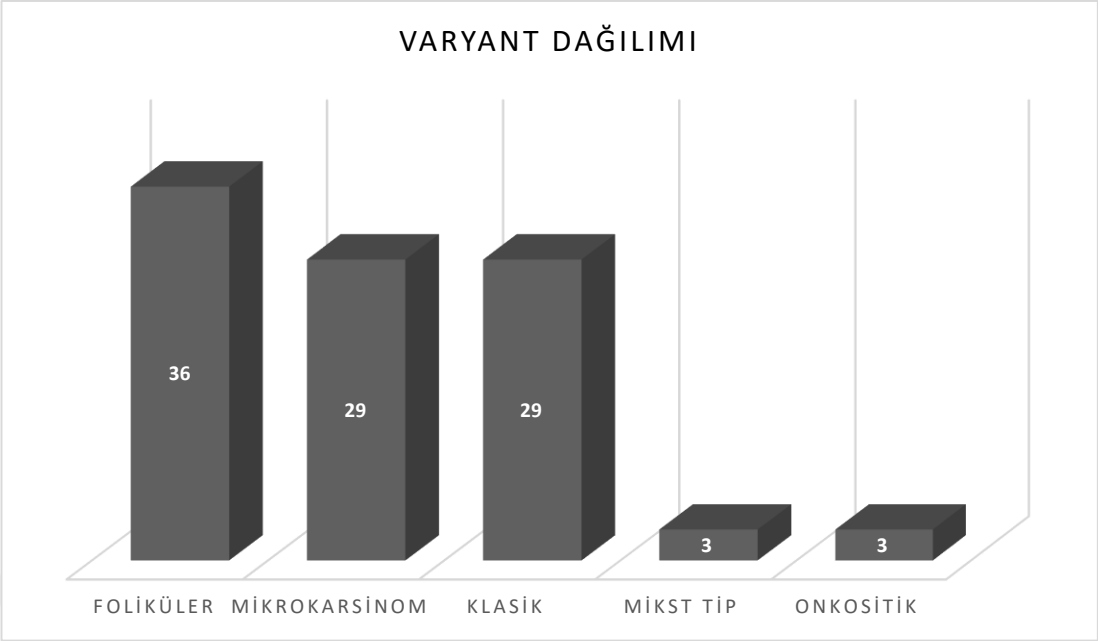
Hastaların tanı yaşları 18-67 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 43,5 ± 11,3 idi. Erkeklerde ortalama tanı yaş ortalaması 49,9 ± 7,5 kadınlarda ortalama tanı yaşı 42,6 ± 11,5 olarak bulundu.

Hastaların cinsiyet dağılımında 87'si kadın (%87), 13'ü erkek (%13) olarak saptandı (Şekil 1). Kadın/erkek oranı 6,69:1 idi



Şekil 1. Hastaların Cinsiyet Göre Dağılımı

Papiller tiroid kanseri tanısı alan hastalarımızın varyantlara göre dağılımında; 36 hasta foliküler varyant (%36), 29 hasta klasik varyant (%29), 29 hasta mikrokarsinom (%29), 3 hasta mikst tip (%3), 3 hasta onkositik varyant (%3) olarak saptandı (Şekil 2).

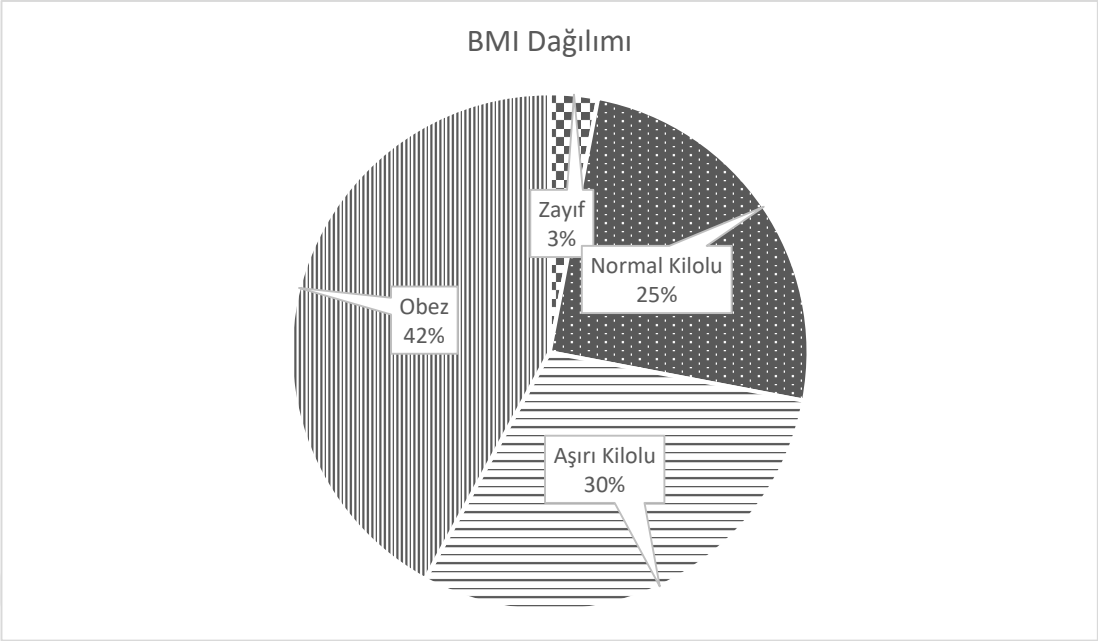


Şekil 2. Papiller Karsinomun Varyantlara Göre Dağılımı

Hastalarımızın tanı anındaki ortalama kiloları; kadın hastalarda 73 ± 15,8 kg, erkek hastalarda 83,8 ± 10,9 kg, cinsiyetten bağımsız ortalama kilo ise 74,4 ± 15,6 kg olarak hesaplandı.

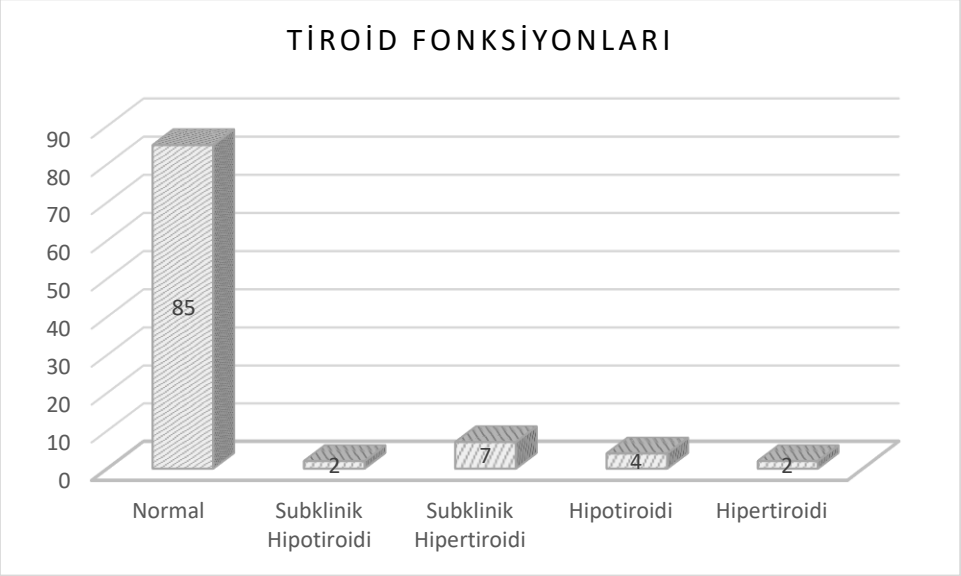
Hastaların tanı anında BMI'leri 16,7-48,5 kg/m^2 arasında değişmekte olup ortalama BMI değeri 28,7 ± 6,3 olarak saptandı. Kadın hastaların ortalama BMI'si 28,7 ± 6,7 kg/m^2 olarak hesaplanırken erkek hastaların ortalama BMI'si 27,2 ± 3,1 kg/m^2 olarak bulundu.

Tanı anında BMI'ye göre sınıflanacak olursa hastaların %3'ü zayıf, %25'i normal kilolu, %30'u aşırı kilolu %42'si obez idi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların Tanı Anında BMI'ye Göre Dağılımı

Hastaların tanı anında tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde 85'inin (%85) TSH ve T_4'ünün normal aralıkta olduğu (ötiroid), 7'sinin (%7) subklinik hipertiroidisinin olduğu, 4'ünün (%4) aşikar hipotiroidisinin olduğu, 2'sinin (%2) subklinik hipotiroidisinin olduğu, 2'sinin (%2) aşikar hipertiroidisinin olduğu görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların tanı anındaki tiroid fonksiyonlarının dağılımı

Tiroidektomi öncesi bakılan tiroglobulin seviyesi değerlendirildiğinde hastaların %66'sının tiroglobulin değeri normal sınırların üstünde, %34'ünün ise normal sınırlar içerisinde olduğu bulundu.

Hastaların tanı anında %15'inin diyabetes mellitus, %20'sinin hipertansiyon tanısı mevcuttu.

Hastaların tanı öncesinde düzenli olarak %3'ü alkol, %17'si sigara kullanıyordu. Düzenli olarak egzersiz yapanların oranı %7'idi; 5 kadın hasta, 2 erkek hasta düzenli olarak egzersiz yapıyordu.

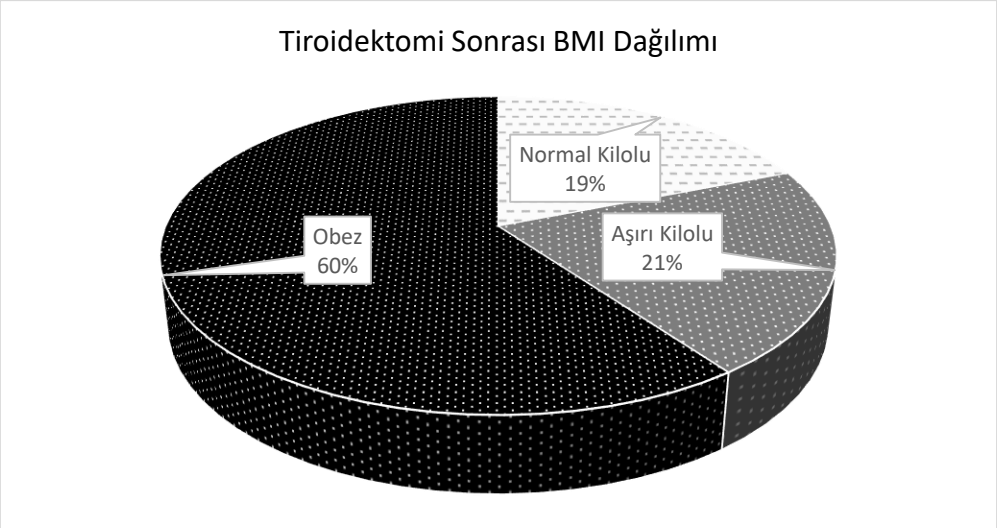
4.2. Tiroidektomi Sonrası Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların ameliyat sonrası ortalama takip süresi 4 ± 2 yıl olarak saptandı. Erkeklerde ortalama takip süresi 4 ± 2,4 yıl, kadınlarda ortalama takip süresi 4 ± 1,9 yıl idi. Ameliyat sonrası ortalama süre ile ameliyat sonrası kilo artışı arasında çok zayıf korelasyon bulundu (r=0,198).

Tiroidektomi sonrası son poliklinik başvurusunda kadın hastaların kilo ortalamasının 78,5 ± 15,8 kg, erkeklerin ortalamasının 92,9 ± 13,9 kg cinsiyetten bağımsız kilo ortalamasının ise 80,4 ± 16,2 kg olduğu görüldü. Tiroidektomi sonrası 85 hastada (%85) kilo artışı, 15 hastada (%15) kilo kaybı olduğu izlendi. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek hastaların %7,7'sinin ameliyat sonrası kilo kaybettiği, %92,3'ünün kilo aldığı tespit edildi. Kadın cinsiyette ise hastaların %16'sının kilo kaybettiği, %84'ünün kilo aldığı tespit edildi. Erkek hastalarda ortalama kilo artışının 9,1 ± 11 kg olduğu, kadın hastalarda ortalama kilo artışının 5,5 ± 7,4 kg olduğu görüldü. Erkek hastalarda en fazla kilo artışının 34 kg, en fazla kilo kaybının 4 kg olduğu saptandı. Kadın hastalarda en fazla kilo artışı 31,1 kg, en fazla kilo kaybı 13 kg olarak tespit edildi. Tanı anından son kontrole geldiği zamana kadarki kilo artışı açısından erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,590); ancak

hastaların tanı anındaki kiloları ve son başvurularındaki kiloları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r_s=0,868, p<0,05).

Hastaların tiroidektomi sonrası son kontrole geldiklerinde hesaplanan BMI'leri 19-52,3 kg/m^2 arasında değişmekte olup ortalama BMI değeri 30,9 ± 6,3 kg/m^2 olarak saptandı. Kadın hastaların ortalama BMI'si 31 ± 6,6 kg/m^2 olarak hesaplanırken erkek hastaların ortalama BMI'si 30,1 ± 2,9 kg/m^2 olarak bulundu. Tiroidektomi sonrası son kontrole geldiklerinde hesaplanan BMI'ye göre sınıflanacak olursa %19'u normal kilolu, %21'i aşırı kilolu, %60'ı obez idi. BMI'ye göre zayıf hasta saptanmadı (Şekil 5). Hastaların tanı anındaki BMI ve son başvurularındaki BMI arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r_s=0,833, p<0,05).



Şekil 5. Hastaların Tiroidektomi Sonrası BMI'sine Göre Dağılımı

Tiroidektomi sonrası kilo artışı açısından papiller tiroid karsinomu varyantları arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,92). Tiroidektomi sonrası kilo artışı açısından papiller mikrokarsinom ile diğer papiller tiroid karsinomu varyantları arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,585) (Tablo 4).

Tablo 4. Papiller Tiroid Kanseri Varyantları Arası Kilo Değişimi

Kanser Alt Tipi	N	Minimum(kg)	Maksimum (kg)	Ortalama ± SD (kg)
Mikrokarsinom	29	-12,1*	34	6,66 ± 8,88
Foliküler	36	-13*	29	6,22 ± 8,25
Onkositik Varyant	3	-4*	6,5	1,25 ± 7,42
Klasik Tip	29	-7,4*	31,1	5,66 ± 7,35
Mikst Tip	3	-7*	10	3 ± 8,89
Total	100	-13*	34	5,99 ± 8,08

* Eksi (-) değerler kilo kaybını tariflemektedir.

Tiroidektomi öncesi bel çevresi ölçüm değerleri bilinmeyen hastaların, tiroidektomi sonrası son kontrole geldiklerindeki ölçülen ortalama bel çevresi erkek hastalarda 108,3 ± 8,3 cm, kadın hastalarda 103,6 ± 16,1 cm olarak bulundu.

Hastaların tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolündeki Tg seviyeleri bütün hastalarda normal aralığın alt sınırının da altında idi. 73 hastanın Tg değeri saptanamayacak kadar düşüktü (<0,04 ng/ml).

Tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolüne göre değerlendirilen TSH seviyeleri ile ameliyat sonrası kilo artışı arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı (r=0,087). Tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolüne göre değerlendirilen Tg seviyeleri ile ameliyat sonrası kilo artışı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamadı (r=0,107). Tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolüne göre değerlendirilen T_4 seviyeleri ile ameliyat sonrası kilo artışı arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı (r_s =0,006, p<0,05).

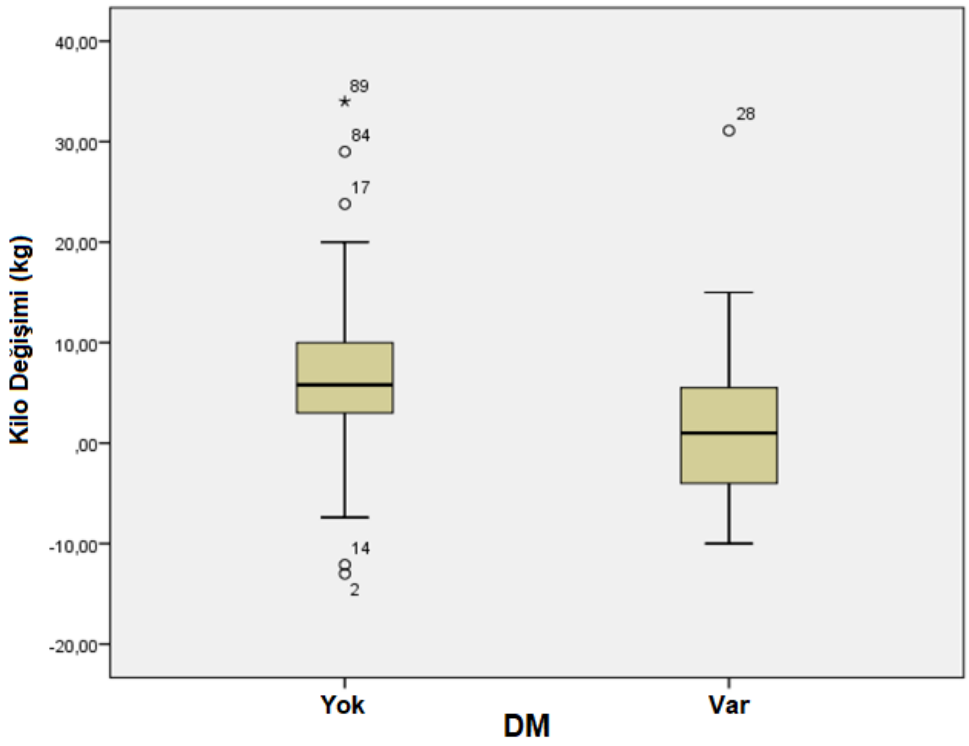
Diyabetes mellitus'u olan hastalar ile olmayan hastalar arasında tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan kilo artışı bakımından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017). Diyabetes mellitus'u olmayan

hastalarda tiroidektomi sonrası kilo artışının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 5) (Şekil 6).

Tablo 5. Diyabetes Mellitus Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Kilo Artış Ortalamaları

DM	N	Ortalama ± SD (kg)	Minimum(kg)	Maksimum(kg)	p değeri
Yok	85	6,52 ± 7,56	-13*	34	0,017
Var	15	2,86 ± 10,12	-10*	31,1	

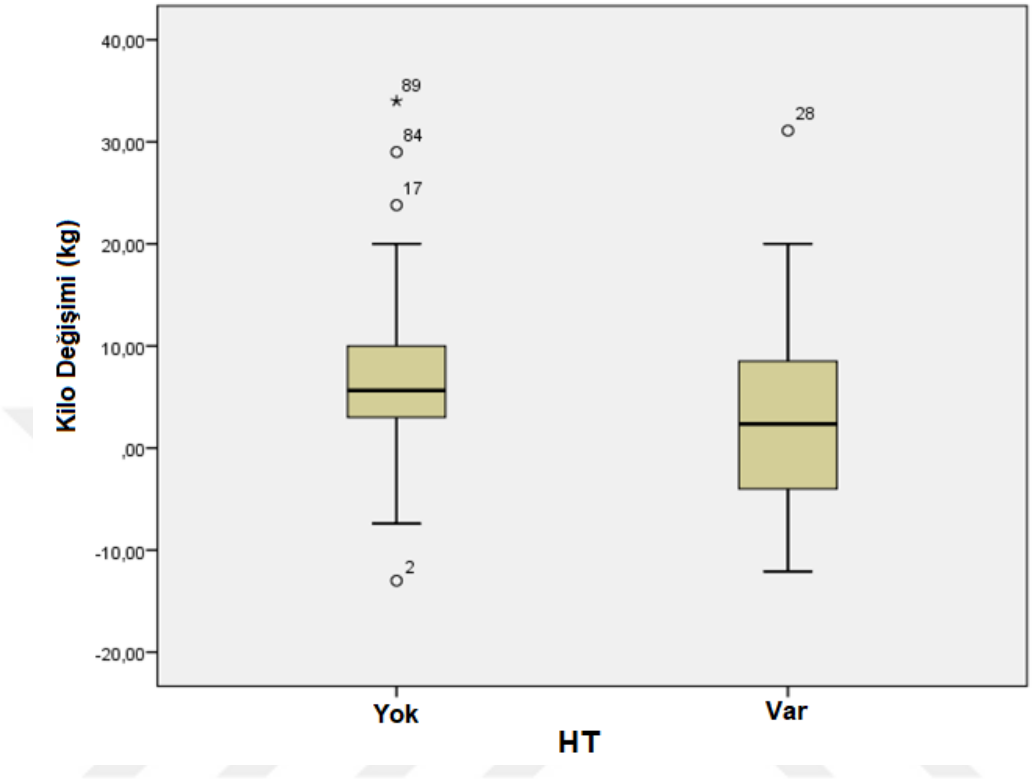
* Eksi (-) değerler kilo kaybını tariflemektedir.



Şekil 6. Diyabetes Mellitus Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği

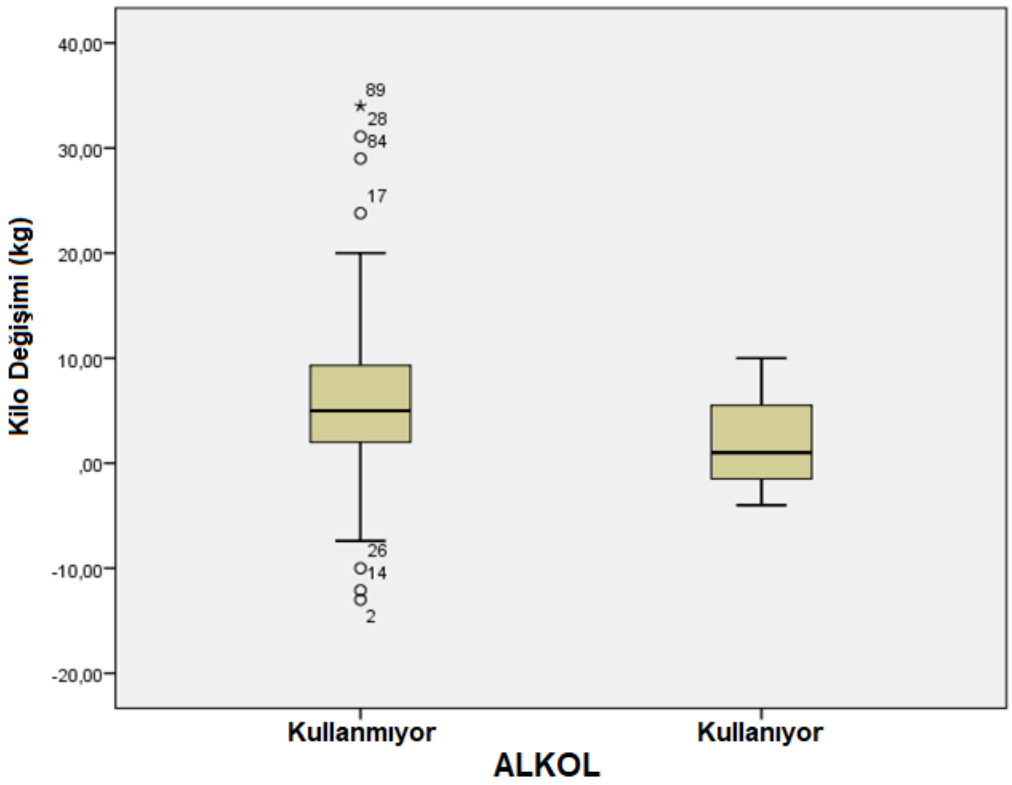
Hipertansiyon tanısı olmayan hastaların ortalama kilo artışının 6,55 ± 7,35 kg olduğu, hipertansiyon tanısı olan hastaların ortalama kilo artışının 3,68 ± 10,28 kg olduğu görüldü. Hipertansiyon tanısı olmayan hastalardaki kilo artışı daha fazla olmasına rağmen hipertansiyon tanısı olan ve olmayan hastalar arasında tanı anından tiroidektomi sonrası kontrole geldiği zamana kadar olan kilo artışı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,076). Hipertansiyon tanısı olmayan hastalar arasında en fazla kilo artışı 34 kg, en fazla kilo kaybı ise 13 kg idi.

Hipertansiyon tanısı olan hastalar arasında en fazla kilo artışı 31,1 kg, en fazla kilo kaybı ise 12,1 kg idi (Şekil 7).



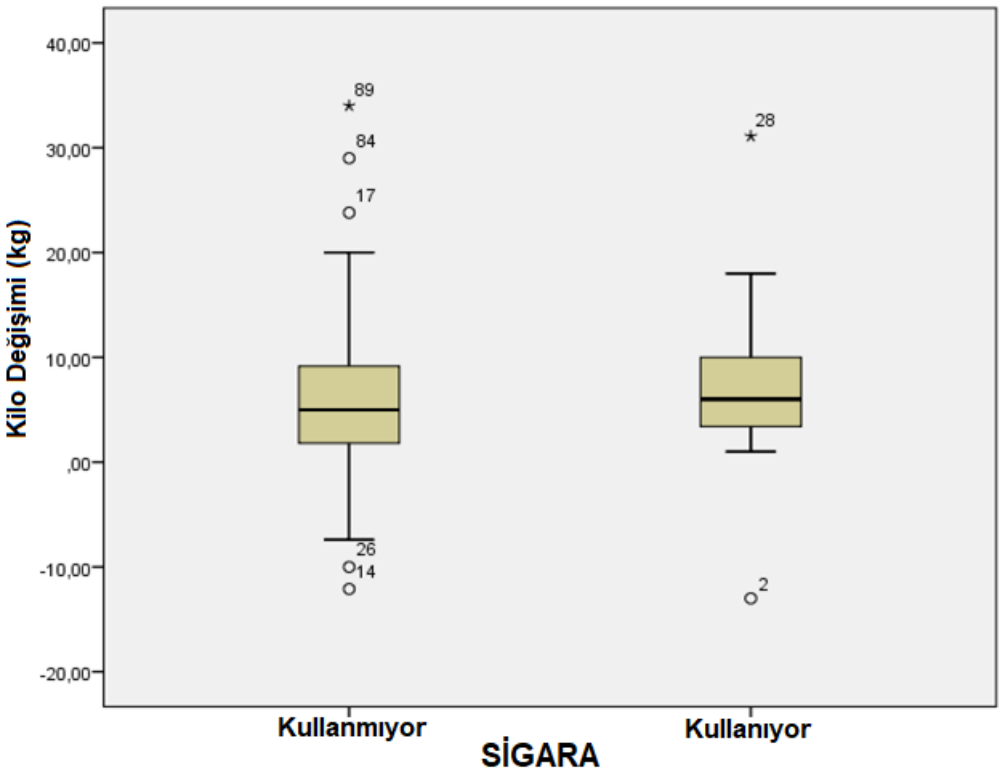
Şekil 7. Hipertansiyon Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği

Alkol kullanmayan hastaların ortalama kilo artışının 6,09 ± 8,08 kg olduğu, alkol kullanan hastaların ortalama kilo artışının 2,33 ± 7,09 kg olduğu saptandı. Alkol kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında tanı anından tiroidektomi sonrası son kontrole geldiği zamana kadar olan sürede kilo artışı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,374). Alkol kullanmayan hastalar arasında en fazla kilo artışı 34 kg, en fazla kilo kaybı ise 13 kg idi. Alkol kullanan hastalar arasında en fazla kilo artışı 10 kg, en fazla kilo kaybı 4 kg idi (Şekil 8).



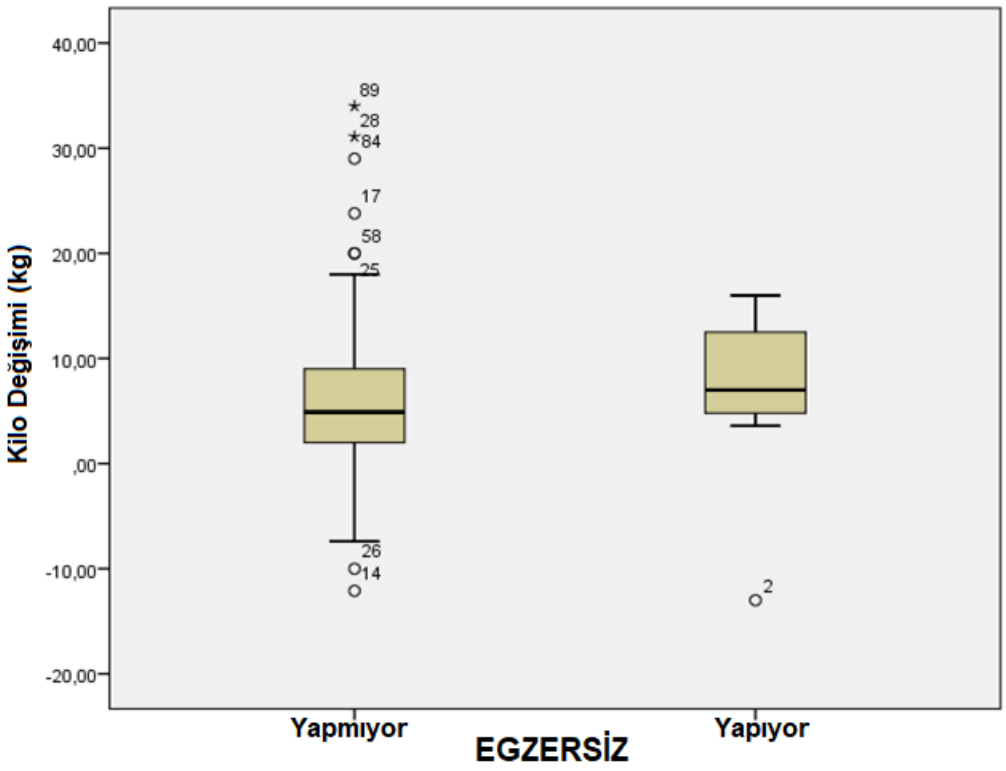
Şekil 8. Alkol Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği

Sigara kullanmayan hastaların ortalama kilo artışının 5,71 ± 7,8 kg olduğu, sigara kullanan hastaların ortalama kilo artışının 7,26 ± 9,31 kg olduğu görüldü. Sigara kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında tanı anından tiroidektomi sonrası son kontrole geldiği zamana kadar olan sürede kilo artışı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,548). Sigara kullanmayan hastalar arasında en fazla kilo artışı 34 kg, en fazla kilo kaybı ise 12,1 kg idi. Sigara kullanan hastalar arasında en fazla kilo artışı 31 kg, en fazla kilo kaybı 13 kg idi (Şekil 9).



Şekil 9. Sigara Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Kilo Değişimi Grafiği

Düzenli olarak egzersiz yapmayan hastaların ortalama kilo artışının 5,94 ± 7,97 kg olduğu, düzenli egzersiz yapan hastaların ortalama kilo artışının 6,37 ± 9,69 kg olduğu saptandı. Düzenli olarak egzersiz yapan hastalar ile yapmayan hastalar arasında tanı anından tiroidektomi sonrası son kontrole geldiği zamana kadar olan sürede kilo artışı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,398). Düzenli egzersiz yapmayan hastalar arasında en fazla kilo artışı 34 kg, en fazla kilo kaybı ise 12,1 kg idi. Düzenli olarak egzersiz yapan hastalar arasında en fazla kilo artışı 16 kg, en fazla kilo kaybı 13 kg idi (Şekil 10).



Şekil 10. Düzenli Olarak Egzersiz Yapan ve Yapmayan Hastaların Kilo Değişimi

Tiroidektomi öncesi HDL değerleri ile tiroidektomi sonrası HDL değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,217). Tiroidektomi öncesi LDL değerleri ile tiroidektomi sonrası LDL değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,596). Tiroidektomi öncesi trigliserid değerleri ile tiroidektomi sonrası trigliserid değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,255). Tiroidektomi öncesi total kolesterol değerleri ile tiroidektomi sonrası Total Kolesterol değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamsız bulundu. (p=0,409) (Tablo 6)

Tablo 6. Papiller Tiroid Kanseri Olan Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Son Kontrole Geldiği Lipid Profil Ortalamaları

N:100	Ortalama ± SD (mg/dl)	p değeri
Preop. HDL*	51,9 ± 11,68	0,217
Postop. HDL*	50,59 ± 10,27	
Preop. LDL*	132,24 ± 41,57	0,596
Postop. LDL*	134,68 ± 33.27	
Preop. Trigliserid*	148,32 ± 91,75	0,255
Postop. Trigliserid*	140,35 ± 83,17	
Preop. Total Kolesterol*	204,54 ± 47,38	0,409
Postop. Total Kolesterol*	200,41 ± 44,65	

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada 2010-2020 yılları arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurmuş papiller tiroid kanseri tanısı almış 100 hasta değerlendirildi. Çalışmamızda PTK nedeniyle opere olmuş hastaların operasyon öncesi ve sonrası antropometrik verileri ve bu verilerin değişimi değerlendirildi.

Papiller tiroid kanseri; tiroid kanserleri arasında en sık görülenidir. Son yıllarda insidansı oldukça artmıştır. Bu artış göz önüne alındığında temel tedavisi tiroidektomi olan bu hastaların tiroidektomi sonrası laboratuvar, metabolik ve antropometrik verilerinin değişimi ve takibi önem arz etmektedir

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki BMI'lerine göre son başvurularındaki BMI'lerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi. Hastaların tanı anındaki kilolarına göre son başvurularındaki kilolarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tanı anındaki ve son kontrole geldiği zamanki kilo değişimi açısından erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

PTK tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu 20-74 yaş arasındadır. Çalışmamız da dahil birçok çalışmada PTK'nin görülme yaşı ile ilişkili benzer sonuçlar belirtilmiştir. Trovisco ve arkadaşlarının Brezilya, Rusya, İspanya ve Portekiz'deki yedi merkezde PTK tanısı almış hastalar ile yapmış oldukları çalışmada ortalama tanı yaşı çalışmamız ile benzerlik göstermekteydi (107). Trimboli ve arkadaşlarının 1995-2004 yılları arası PTK tanısı almış 281 hastayla, Londero ve arkadaşlarının PTK tanısı almış 1350 hasta ile yaptığı çalışmalarda da tanı yaşının bizim çalışmamız ile benzer olduğu görüldü (108, 109). Weinreb ve arkadaşlarının tiroid kanseri tanısı almış hastalar ile yapmış oldukları çalışmada her iki cinsiyette ve cinsiyetten bağımsız olarak ortalama tanı yaşları çalışmamız ile benzer idi (110). İmga ve arkadaşlarının Türkiye'de yapmış oldukları çalışmada ortalama tanı yaşının çalışmamız ile benzer olduğu bildirilmiştir (111). Literatürde kadınlarda tanı yaşının erkeklerden daha erken olduğu belirtilmiştir

(112). Çalışmamızda da kadın ve erkek hastaların tanı yaşları açısından benzer bir sonuç görülmüştür.

Papiller tiroid kanserinin kadınlarda daha sık görüldüğünü gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Londero ve arkadaşları PTK tanısı almış kadın hasta sayısının, erkek hasta sayısına göre 2,9 kat fazla olduğunu bildirmiştir. (109). 43.712 PTK tanısı almış hasta ile yapılan başka bir çalışmada kadın/erkek oranı 3,32:1 olarak bildirilmiştir (113). Yine 35.680 hasta ile yapılan başka bir çalışmada kadın/erkek oranı 3,14:1 olarak saptanmıştır (114). Daha az sayıda hasta ile yapılan başka çalışmalarda da kadın/erkek oranının 3 kata yakın olduğu belirtilir (115-117). Literatürde PTK'nın kadınlarda erkeklere göre 4 ve 4,8 kata kadar daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (118, 119). Türkiye'de yapılmış bir çalışmada kadın/erkek oranının 4,2:1 olduğu bildirilmiştir (111). Çalışmamızda PTK tanısı almış kadın hastaların erkek hastalara oranı literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek oranda saptandı. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Papiller tiroid kanserinin 10'un üzerinde varyantı mevcuttur (10). Çalışmamızda bu varyantlardan dört tanesi ve mikst varyantlar saptandı. Trovisco ve arkadaşları tarafından yapılan PTK tanılı hastaların dahil olduğu çalışma ile karşılaştırıldığında foliküler ve klasik varyant yüzdeleri çalışmamızda farklı olsa da klasik ve foliküler varyantın diğer varyantlara oranının benzer olduğu görüldü. (107). Çalışmamızdaki mikrokarsinom varyantının oranının yüksekliği erken tanı ile açıklanabilir. Literatürde foliküler varyantın PTK tanılı hastalarda %20-30 oranında, onkositik varyantın %1-11 oranında olduğu bildirilmiştir (120). Hay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada mikrokarsinom varyantının yıllar içinde artan sıklık ile beraber tüm PTK'ların %35' ini oluşturduğunu bildirmiştir (121). Çalışmamızdaki varyant oranları literatür ile benzer olarak görülmüş olup; çalışmamızdaki varyantlar dışındaki diğer varyantların izlenmemesi, hasta sayısının azlığı ve bu varyantların insidanslarının düşüklüğüne bağlanmıştır.

Histolojik olarak birçok varyantı olan PTK'nın varyantları arası klinik ve histolojik farklılıklar önemli araştırma konularındandır. Çalışmamızda tiroidektomi sonrası kilo değişimi açısından papiller tiroid karsinomu varyantları arası fark araştırıldı. Literatürde varyantlar arası kilo alımını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda varyantlar arası, tiroidektomi sonrası kilo değişimi açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi. Ayrıca papiller mikrokarsinomun, papiller mikrokarsinom dışı tüm varyantlara göre tiroidektomi sonrası kilo değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. Literatürde PTK ile papiller mikrokarsinomun kilo değişimi açısından karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Tiroidektomi sonrası varyantlar arasında kilo değişimi farkının daha iyi aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezitenin birçok malignite ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca obezite ile tiroid kanseri arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (60). Çalışmamızda tanı anında hastaların büyük çoğunluğu aşırı kilolu veya obez idi. Trésallet ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PTK tanısı almış hastaların tanı anında büyük çoğunluğunun normal kilo aralığında olduğu bildirilmiştir (115). Xu ve arkadaşlarının üç ayrı ülkede (ABD, İtalya, Almanya) yapmış oldukları çalışmada PTK tanısı almış hastaların BMI'lerinde ülkelere göre farklılık olmasına rağmen hastaların BMI'lerinin WHO sınıflamasına göre genelde aşırı kilolu aralıkta olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da ortalama BMI değerleri aşırı kilolu aralıkta saptandı. (122). Güney Kore'de 700 diferansiye tiroid kanseri tanısı almış hasta ile yapılan çalışmada hastaların tanı anındaki ortalama BMI değerlerinin çalışmamızdaki ortalamadan daha düşük olduğu görülmüştür (119). Bu farklılığın nedeni beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, ırklar arası ortalama BMI farklarına bağlanabilir. Literatürde PTK tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun aşırı kilolu ve obez hastalardan oluştuğuna ve ortalama BMI değerinin aşırı kilolu kategoride olduğuna dair başka yayınlar da bulunmaktadır (110, 123, 124). Çalışmamızdaki BMI ortalamaları PTK tanısı almış hastaların BMI'leri ile benzerlik göstermektedir. Ancak obez hastaların oranı çalışmamızda daha fazla olarak görülmüştür; bunun nedeni ülkemizdeki obezite oranının diğer ülkelere göre daha yüksek olması, ırk farklılıkları ve beslenme

alışkanlıkları olabilir. Gültekin ve arkadaşlarının Türkiye'de 2100 sağlıklı denek ile yaptıkları aşırı kiloluluk ve obezite prevalansının araştırıldığı çalışmada hem erkek hem de kadınların ortalama BMI'lerinin aşırı kilolu aralıkta olduğu belirtilmiştir (125). Yine aynı çalışmada WHO'nun BMI sınıflamasına göre hem erkek hem de kadınların büyük çoğunluğunun aşırı kilolu ve obez kategoride olduğu bildirilmiştir; fakat çalışmamızda obez hasta oranı Gültekin ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre daha yüksektir. Obezitenin PTK risk faktörleri arasında gösterilmesi bunun nedenlerinden biri olabilir. BMI'de benzerlik izlenen çalışmalarda hastaların tanı anındaki kilo ortalamaları ile çalışmamızdaki hastaların kilo ortalamaları açısından da benzerlik olduğu görüldü (110, 122). BMI farklılığına benzer olarak Sohn ve arkadaşlarının Güney Kore'de yapmış oldukları çalışmada tanı anında hastaların ortalama kilo değerleri çalışmamızdaki sonuçlara göre daha düşük olarak bildirilmiştir (119). Bu farkın nedeni beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar ve ırk farklılığı olabilir.

Tiroidektomi sonrası tiroid kanseri ve PTK tanısı almış hastaların kilo değişimi ve BMI değişimi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Sohn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 700 diferansiye tiroid kanseri tanısı almış hastanın hem tanı anında hem de 3-4 yıl sonra BMI'leri ve kiloları kaydedilmiştir. Hastaların 3-4 yıllık takip sonrası her iki cinsiyette hem BMI'lerinde hem de kilolarında artış olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 350 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuna göre bu hastaların daha fazla kilo aldıkları bildirilmiştir (119). Weinreb ve arkadaşlarının tiroid kanseri tanısı almış hastalar ile yaptıkları çalışmada 8,3 yıl takip sonrasında incelenen verilerde her iki cinsiyette de kilo artışı izlendiği ve belirtilen takip sonrası her iki cinsiyette BMI'nin arttığı da belirtilmiştir (110). Sohn ve arkadaşları ile Weinreb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da BMI ve kilo artışı belirtilmiş ancak bu çalışmalardaki BMI'lerin ve kilo ortalamalarının bizim çalışmamıza göre daha az olduğu gözükmektedir. Bu durum bu çalışmaların yalnızca PTK tanısı almış hastaların değil tüm tiroid kanseri alt tipi olan hastaların verilerinin değerlendirilmesi nedeniyle olabilir, diğer tiroid kanseri alt tipleri ile PTK arasındaki kilo alımı açısından farkın değerlendirilmesi için alt tiplerden kontrol grupları gerekmektedir. Çalışmamıza diğer tiroid kanseri alt tiplerini dahil etmediğimizden bu farka bakmadık. Ayrıca belirtilen farkların diğer bir nedeni de

ülkemizdeki obezitenin sıklığı ve ırk farklılıkları olabilir. Ospina ve arkadaşlarının 181 PTK tanısı almış hasta ile yapmış oldukları çalışmada 3 yıllık takip sonrası hastaların ortalama 0,15 kg aldığı, BMI'de ise minimal bir artış olduğu bildirilmiştir (126). Bu çalışma ve bizim çalışmamızda tanı anındaki BMI'ler benzer olup takipler sonrası, çalışmamızdaki hastaların daha fazla kilo aldıkları ve BMI artışının daha fazla olduğu görüldü. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı olabilir. Polotsky ve arkadaşlarının yapmış olduğu 153 diferansiye tiroid kanseri tanısı almış (%69'unu PTK tanılı hastaların oluşturduğu) ve tiroidektomi yapılmış hastaları içeren başka bir çalışmada hastaların 3-5 yıllık takipler sonrası ölçümlerinde ortalama kilolarında ve BMI değerlerinde artış olduğu görülmüş (127). Belirtilen çalışmalar arasında kilo alımı ve BMI artışı bakımından en benzer olan Polotsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olarak görüldü. Bu benzerlik; belirtilen çalışmada örneklemin diferansiye tiroid kanseri olan hastalardan seçilmesi ve örneklem sayısının, çalışmamızdaki hasta sayısına en yakın çalışma olması nedenine bağlanabilir. Tigas ve arkadaşlarının diferansiye tiroid karsinomu tanısı almış 25 hasta ile yapmış oldukları çalışmada hastaları 12 ay gözledikten sonra, hastalarda tanı öncesindeki kilolarına göre anlamlı bir kilo artışı olmadığını bildirmişlerdir (128). Tigas ve arkadaşlarının çalışmasında diferansiye tiroid kanseri tanısı olan hastalarda, bizim çalışmamızın aksine anlamlı kilo artışı olmadığı belirtilmiştir, bu farklılığın nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının daha fazla olması ve hasta takip süremizin daha uzun olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda tanı anındaki ve son kontrole geldiği zamanki kilo değişimi açısından erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Weinreb ve arkadaşlarının tiroid kanseri tanısı almış 102 hasta ile yapmış oldukları çalışmada kadın hastalar ile erkek hastalar arasında kilo alımı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (110). Polotsky ve arkadaşlarının yapmış olduğu 153 diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve tiroidektomi yapılmış hastaları içeren çalışmada her iki cinsiyette de kilo artışı olduğu ancak bu artışın erkek hastalarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (127). Bizim çalışmamızın cinsiyetler arası kilo değişimi açısından sonucu Weinreb ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sonuçlandı. Polotsky ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak her iki cinsiyette de

hastalarımız kilo almıştı, erkek hastalarda nispi olarak takip süresince daha fazla kilo artışı olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Polotsky ve arkadaşlarının çalışmalarında, erkek hastaların kilo artışı ile kadın hastaların kilo artışı arasında istatistiksel fark net olarak belirtilmemiştir. Kadın hastalar ile erkek hastalar arasındaki kilo artışı açısından istatistiksel olarak fark olmaması, kilo alımına neden olan mekanizmaların her iki cinsiyette de benzer olabileceğini düşündürmektedir. PTK tanısı nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda kilo alımının nedeni veya nedenlerinin net olarak belirlenmesini amaçlayan çalışmaların bu konuya da ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Hastaların tiroidektomi öncesi bel çevresi ölçüm değerleri bilinmeyip tiroidektomi sonrası son kontrole geldiklerindeki ölçülen ortalama bel çevresi değerlendirildi. Ural ve arkadaşlarının Türkiye'de yapmış olduğu derlemede; ortalama bel çevresi ölçümleri çalışmamıza göre daha düşük görülmüştür. Bunun nedeni hastalarımızın tiroidektomi sonrası kilo alımına ve hasta popülasyonumuzda obezite oranının yüksek olmasına bağlanabilir (129). Literatürde tanı anındaki bel çevresi ile PTK gelişimi arasında ilişki olduğunu ve olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (123). Çalışmamızda, hastaların tanı anındaki bel çevresi ölçümleri bilinmediği için PTK'nın bel çevresi ile ilişkisini değerlendirilemedi.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde büyük çoğunluğunun ötiroid olduğu görüldü. Dongbin ve arkadaşları, yeni tanı almış 328 PTK hastasını içeren çalışmada da benzer olarak hastaların büyük çoğunluğunun ötiroid olduğunu bildirmiştir (130).

PTK tanısı almış hastaların tanı anında bakılan ortalama TSH değerlerindeki sonuçlar farklılık arz etmektedir (110, 118, 131, 132). Belirtilen çalışmaların bulgularına göre TSH değerlerindeki farklılıkların; laboratuvarların cut-off değerlerinin farklılığından ve hasta sayısındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünüldü. Çalışmamızdaki ortalama TSH değerindeki standart sapmanın yüksek olması; hasta sayısının az olması ve TSH değerinin dağılımdaki farklılığa bağlanmıştır.

PTK nedeniyle tiroidektomi yapılan hastaların takibinde TSH önemli bir parametredir. Çalışmamızda tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolündeki TSH değeri ile kilo alımı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve TSH seviyeleri ile ameliyat sonrası kilo değişimi arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Sohn ve arkadaşlarının 700 diferansiye tiroid kanseri tanısı almış hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların tanı anındaki, tanı sonrası 1-2. yıl takiplerindeki ve 3-4. yıl takiplerindeki TSH değeri kaydedilmiş; takiplerde kilo alan hastaların kilo değişimlerinin TSH seviyesi ile korele olduğunu bildirilmiştir (119). Jonklaas ve arkadaşları, benign ya da malign nedenlerle tiroidektomi olmuş 120 hasta ve hipotiroidizmi olan ve LT_4 tedavisi altındaki 120 hasta ile yapmış oldukları çalışmada TSH değerleri benzer olmasına rağmen hastaların takibinde tiroidektomi olan hastaların diğer gruba göre daha fazla kilo aldığını bildirmiştir. Aynı çalışmada tiroidektomi olmuş hastaların TSH değeri düştükçe kilo alımının da azaldığı belirtilmiştir (13). Çalışmamızda; hem Sohn ve arkadaşlarının hem de Jonklaas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadan farklı olarak kilo alımının TSH ile korele olmadığı sonucuna ulaştık. Çalışmamızdaki hastalar tiroidektomi sonrası TSH'ı baskılamak amacıyla LT_4 tedavisi almaktaydılar. Tedavide tek başına LT_4 verilmesi nedeniyle hastalarda görece bir T_3 eksikliğinin sonucu fizyolojik bir ötiroidizmin sağlanamadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (133). TSH baskısına rağmen TSH ile korele olmayan bu kilo artışının nedeni tedavide tek başına LT_4 verilmesi ve hastada T_3 eksikliğinin sonucu fizyolojik bir ötiroidizmin sağlanamaması olabilir. Hem Sohn ve arkadaşlarının hem de Jonklaas ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı sonuç bulmamızın nedeni belirtilen çalışmalarda grupların ayrı zamanlarda TSH değerleri ve kiloları bakılmasına karşın biz çalışmamızda son poliklinik kontrolündeki TSH değerine göre kilo alımını değerlendirmemiz ile açıklanabilir.

Tiroglobulin, papiller tiroid kanseri hastalarının takibinde kullanılan bir parametredir. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda preoperatif tiroglobulin değerinin normal sınırın üstünde olduğu görülmüştür. Bizim referans aralığımız ile benzer bir referans aralığına sahip bir çalışmada tiroglobulinin tanı anındaki değerinin çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunda normal sınırlarda

olduğu bildirilmiştir (134). Tiroglobulin seviyesi, İİAB dahil birçok etmen ile değişebildiği için bu farklılığın değerlendirilmesi ve aydınlatılması açısından yeni çalışmalar faydalı olacaktır

Çalışmamızda tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolündeki Tg seviyeleri ile tiroidektomi sonrası kilo değişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık ve Tg seviyesi ile kilo değişimi arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Literatürde tiroidektomi sonrası Tg değeri ile ameliyat sonrası kilo değişimini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Tiroidektomi sonrası tiroglobulin seviyesi ile kilo değişimi arasındaki ilişkiyi anlamlandırmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

PTK tanılı hastaların takibinde ve hormon replasman tedavisinin düzenlenmesinde önemli olan T_4 seviyesi ile tiroidektomi sonrası kilo alımı arasındaki ilişkiyi çalışmamızda değerlendirdik. Tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolündeki T_4 seviyeleri ile ameliyat sonrası kilo değişimi arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Literatürde tiroidektomi sonrası T_4 değeri ile ameliyat sonrası kilo değişimini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Tiroidektomi sonrası T_4 seviyesi ile kilo değişimi arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetes mellitus tüm dünya ve ülkemizde sıklığı artmakta olan bir hastalıktır. TURDEP-II araştırmasında Türkiye'deki diyabetes mellitus prevalansının %13,7 olduğu belirtilmiştir (135). Yine Türkiye'de PTK tanısı almış 302 hasta ile yapılmış bir çalışmada tanı anında tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan hastaların oranı %19,5 olarak bildirilmiştir (111). Diyabetes mellitus tanılı hastaların oranı bizim çalışmamızda da belirtilen araştırmalar ile benzerdi. Literatürdeki başka çalışmalarda da PTK tanısı almış hastalarda diyabetes mellitus görülme sıklığının %15-20 arasında olduğu belirtilmiştir. (116, 136). Bu oranların bizim çalışmamız ile benzer olduğu görüldü. Meinhold ve arkadaşlarının ABD'de yapmış oldukları çalışmada tiroid kanseri tanısı almış 128 hastanın 4'ünde tanı anında diyabetes mellitus tanısı olduğunu bildirmiştir (137). Kuriki ve arkadaşlarının Japonya'da yapmış oldukları tiroid kanseri tanısı almış hastanın bulunduğu çalışmada diyabetes mellitus tanısı olan hastaların

oranını %2,79 olarak bildirilmiştir (138). Kuriki ve Meinhold'un çalışmaları ile olan uyumsuzluk ülkelerdeki diyabetes mellitus insidansının farklılıklarına ve belirtilen çalışmalardaki hasta sayısının az olmasına bağlandı. Çalışmamızda sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu bulunmadığından diyabetes mellitusun PTK gelişimine etkisine bakamadık. Çalışmamızda diyabetes mellitus'u olan ve olmayan hastalarda tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan kilo değişimini değerlendirdik. Diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan hastaların kilo artışı açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diyabetes mellitus'u olmayan hastalarda kilo artışının daha fazla olduğu görüldü. Literatürde diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan hastalar arasında tiroidektomi sonrası kilo değişimini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Diyabetes mellitus tanısının tiroidektomi sonrası kilo değişimine etkisini belirlemek açısından yeni çalışmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Hipertansiyon ülkemizde sık rastlanan morbidite ve mortalite nedenlerindendir. İmga ve arkadaşları, PTK tanılı 302 hasta ile yapmış oldukları çalışmada tanı anında hastaların hipertansiyon oranını çalışmamızdaki oran ile benzer olarak bildirmiştir (111). Şengül ve arkadaşlarının Türkiye'de 5437 katılımcı ile yaptıkları çalışmada hipertansiyon prevalansının %30,3 olduğu bildirilmiştir. Arıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da hipertansiyon insidansının benzer olduğu belirtilmiştir (139, 140). Çalışmamızdaki hipertansiyon tanılı hasta oranı, tiroid kanseri hastalarını barındıran çalışmalar ile benzerdi ancak toplumumuzdaki hipertansiyon insidansına göre daha düşüktü. Bu farklılık çalışmamızdaki geriatrik popülasyona ait hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Hipertansiyon tanısı olan ve olmayan hastalar tiroidektomi sonrası kilo değişimi açısından çalışmamızda değerlendirildi. Hipertansiyon tanısı olmayan hastalardaki kilo artışı daha fazla olmasına rağmen hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan kilo değişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde hipertansiyon tanısı olan ve olmayan hastalar arasında tiroidektomi sonrası kilo değişimini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu konudaki yeni çalışmalar literatüre katkıda bulunacaktır.

PTK tanısı almış hastalar ile yapılan çalışmalarda bu hastaların alkol kullanma oranları da değerlendirilmiştir. Tiroid kanseri ve PTK tanıları olan hastalar arasında yapılan alkol kullanım oranları, çalışmalar arasında değişkenlik arz etmektedir. Bu çalışmalarda alkol kullanım oranında %40 ile 71 arası farklı sonuçlar bildirilmiştir (124, 141, 142). Çalışmamızdaki alkol kullanım oranının düşük olması toplumsal ve sosyolojik farklılıklara bağlandı. Çalışmamızda sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu bulunmadığından alkol kullanımının PTK gelişimine etkisini değerlendiremedik. Çalışmamızda alkol tüketen hastalar ile tüketmeyen hastalar tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan sürede kilo değişimi açısından değerlendirildi. Alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasında kilo değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde düzenli alkol alımı olan ve olmayan hastalar arasında tiroidektomi sonrası kilo değişimi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Alkol kullanımının tiroidektomi sonrası kilo değişimine etkisini daha iyi değerlendirmek açısından yeni çalışmalar yararlı olacaktır.

Sigara kullanımı ile birçok malignite arasında yakın ilişki bulunmaktadır ancak sigara kullanımının tiroid kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (143). Tiroid kanseri tanılı hastalar ile yapılmış iki çalışmada tanı öncesi sigara kullanım oranları araştırılmıştır. (144, 145). Bu oranlar çalışmamızdaki sigara kullanan hastaların oranı ile yakın değerlerde olup, çalışmamızda sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu bulunmadığından sigara kullanımının PTK gelişimine etkisi değerlendirilememiştir. Çalışmamızda sigara kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında tiroidektomi sonrası kilo artışı da araştırıldı. Tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan sürede kilo değişimi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde düzenli sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında tiroidektomi sonrası kilo değişimi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yeni çalışmalar sigara kullanımı ile kilo değişimi arasındaki ilişkiyi aydınlatmada yararlı olacaktır.

Düzenli yapılan egzersizin birçok maligniteye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (146). Çalışmamızda düzenli egzersiz yapan hasta oranı oldukça düşük

olarak izlendi. PTK tanılı hastaların egzersiz alışkanlıkları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Güney İtalya'da büyük çoğunluğunu PTK tanısı almış hastaların oluşturduğu tiroid kanseri olan hastalar arasında yapılmış çalışmada malignite tanısı almış hastaların %25'inin düzenli egzersiz yaptığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada tiroid malignitesi ile fiziksel aktivite arasında ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (147). Rossing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PTK tanısı almış kadın hastalar incelenmiş olup; bu hastaların yarıya yakınının düzenli olarak egzersiz yaptığı görülmüştür (148). Çalışmamız ile diğer çalışmalar arasındaki farkın, toplumların yaşam tarzı farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu bulunmadığından düzenli egzersizin PTK gelişimine etkisi saptanamamıştır. Çalışmamızda düzenli olarak egzersiz yapan hastalar ile yapmayan hastalar arasında tanı anından son kontrole geldiği zamana kadar olan sürede kilo değişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürde düzenli egzersiz yapan ve yapmayan hastalar arasında tiroidektomi sonrası kilo değişimini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu konuyu açıklamaya yönelik dizayn edilmiş çalışmaların sonuçları bu konuyu daha iyi aydınlatacaktır.

Değerlendirdiğimiz önemli parametrelerden biri de ameliyat sonrası süre ile kilo değişimi arasındaki ilişkiydi. Çalışmamızda ameliyat sonrası ortalama süre 4 ± 2 yıl idi ve tiroidektomi sonrası ortalama süre ile tiroidektomi sonrası kilo değişimi arasında zayıf bir korelasyon bulundu. Polotsky ve arkadaşlarının diferansiye tiroid kanseri tanısı almış 153 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların tanı anındaki, 1-2. yıl ve 3-5. yıl kilo takipleri karşılaştırılmış; takip süresi arttıkça kilo alımının da arttığı bildirilmiştir (127). Sohn ve arkadaşlarının 700 diferansiye tiroid kanseri tanısı almış hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların tanı anında, sonrasında 1-2. yıl takiplerindeki ve 3-4. yıl takiplerindeki kiloları kaydedilmiş, bu çalışmada da kilo artışı ile ameliyat sonrası süre arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (119). Literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olarak çalışmamızda tiroidektomi sonrası süre ile kilo alımı arasında zayıf da olsa korelasyon olduğu izlendi. Tiroidektomi sonrası süre ile kilo

değişimi açısından ilişki hakkında yapılacak yeni çalışmalar bu konuda daha fazla yol gösterici olacaktır.

Tiroid hormonları metabolizma üzerinde çok sayıda işlevde görev alır. Lipid metabolizması üzerinde de tiroid hormonları etki göstermektedir. Tiroid hormonları, karaciğerdeki 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz aktivitesi yoluyla kolesterol sentezini uyarır. Hipertiroidizmde, artmış LDL metabolizması nedeniyle serum total kolesterol ve LDL konsantrasyonları düşmesine rağmen, kolesterol sentezi artar (149). Çalışmamızda hastaların lipid parametrelerini (HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol) hem tiroidektomi öncesi hem de tiroidektomi sonrası son poliklinik kontrolünde değerlendirdik. Hastaların lipid profilinde tiroidektomi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlendi. Chu ve arkadaşlarının tiroid kanseri tanısı almış 295 hasta (292'si PTK tanılı) ile yapmış oldukları çalışmada tiroidektomi öncesi ve tiroidektomiden 1 yıl sonra HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol seviyeleri değerlendirilmiş, belirtilen lipid parametrelerinde tiroidektomi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir değişim olmadığı bildirilmiştir (149). Diferansiye tiroid kanseri tanısı almış hastalar ile yapılmış başka bir çalışmada tiroidektomi sonrası hastaların total kolesterol seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir (150). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu sonuçlar izlendi.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun olmamasından dolayı; diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve düzenli egzersiz ile PTK gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilememesi ayrıca diğer tiroid kanseri alt tiplerinden hasta grupları olmadığından PTK ile aralarındaki kilo değişimi ilişkisinin saptanamaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Yine hastaların tanı anındaki bel çevresi ölçümlerinin kaydının olmaması nedeniyle tiroidektomi sonrası bel çevresi değişimi değerlendirilememesi ve çalışmamızda hastaların T_3 seviyelerini kullanmadığımızdan LT_4 tedavisi alan hastalarda görece T_3 eksikliğinin kilo artışı açısından etkisi değerlendirilememesi de çalışmamızın kısıtlılıkları olarak belirtilebilir.

Çalışmamızda PTK tanılı hastalarda tiroidektomi sonrası kilo ve BMI artışı olduğu görüldü. Kilo ve BMI artışının cinsiyet, PTK varyantları, tiroid hormon seviyeleri, hipertansiyon tanısı, sigara-alkol kullanımı ve düzenli egzersiz ile ilişkisi saptanmadı. Diyabetes mellitus tanısı olmayan hastaların tiroidektomi sonrası daha fazla kilo aldıkları görüldü. Tiroidektomi sonrası süre ile kilo artışı arasında zayıf bir korelasyon olduğu tespit edildi. Tiroidektomi sonrası hastaların lipid profilinde anlamlı bir düzeyde değişiklik olmadığı saptandı.

PTK'nın etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi, diğer sistemik hastalıklar ile olan ilişkisi, bu hastaların demografik ve antropometrik verilerine göre risk gruplarının belirlenmesi için yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Tiroidektomi sonrası bu hastaların antropometrik ve metabolik verilerinin değişimleri ile ilgili yeni çalışmaların, hastaların takibi sırasında dikkat edilmesi gereken konuları aydınlatmak açısından faydalı olabileceği düşünüldü. Hastaların tiroidektomi sonrası kilo değişimi ve lipid profili açısından incelenmesi hem metabolik sendrom hem de ek komorbiditeler açısından önemli olup, bu konuda yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. PTK tanısı almış hastaların yüksek oranda kadın cinsiyette olduğu görüldü.
2. Tanı anında BMI'ye göre sınıflandığında hastaların büyük çoğunluğu aşırı kilolu ve obezdi.
3. Hastaların büyük çoğunluğu PTK tanısı aldığında ötiroid idi ve çoğunluğunun tiroglobulin değeri normal aralığın üzerindeydi.
4. PTK tanılı hastaların büyük çoğunluğunu foliküler, klasik varyant ve mikrokarsinom oluşturmaktaydı. Varyant farklılıklarını kilo değişimine etkisi olmadığı tespit edildi.
5. Hastaların tiroidektomi sonrası kilo ve BMI'lerinde anlamlı düzeyde artış gözlendi.
6. Tiroidektomi sonrası süre ile kilo artışı arasında zayıf bir korelasyon tespit edildi.
7. Son kontroldeki TSH, T_4, ve Tg değerlerinin hastaların kilo değişimine etkisi olmadığı görüldü.
8. Tiroidektomi sonrası HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol değerlerinde anlamlı bir değişiklik gelişmediği saptandı.
9. Diyabetes mellitus tanısı olmayan hastalarda tanılı hastalara göre tiroidektomi sonrası daha fazla kilo artışı olduğu saptandı.
10. Hipertansiyonun, sigara kullanımının, alkol kullanımının, düzenli egzersizin; hastalarda tiroidektomi sonrası kilo değişimine etkisinin olmadığı tespit edildi.

Amacımız papiller tiroid kanseri tanısı almış hastaların tanı öncesi olası risk faktörlerinin insidansının belirlenmesine ve bu hastaların tiroidektomi sonrası olası metabolik ve antropometrik verilerinin değişimine ışık tutmaktı. Çalışmamızda PTK tanısı olan hastaların tiroidektomi sonrası anlamlı derecede kilo aldıkları ve BMI değerlerinde anlamlı derecede artış olduğu vurgulanmıştır.

Papiller tiroid kanseri tanısı almış hastaların hem tiroidektomi öncesi hem de tiroidektomi sonrası antropometrik ve metabolik verilerinin ve bu verilerdeki değişimin değerlendirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Devam eden çalışmalar bu hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi, hasta takibinde olası metabolik değişikliklerin öngörülmesi açısından yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Charles BF, Dana K, Timothy R, David L, John G, Raphael E. Schwartz's Principles of Surgery. In: Lal G, Clark H, editors. Thyroid, Parathyroid, Adrenal. 9th ed. New York: McGraw Hill Company; 2010. p. 1408.
2. Townsend M, Sabiston DC. Sabiston Textbook of Surgery. In: Sabiston DC, editor. Thyroid. 17th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p. 947-99.
3. Braverman E, Utiger D. Carcinoma of Follicular Epithelium. In: Schneider B, Ron E, editors. The Thyroid a Fundemental and Clinical Text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 889-905.
4. Jameson J, De Groot J. Thyroid Neoplasia. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot J, editors. Endocrinology Adult and Pediatric. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1668-701.
5. Pacini F, DeGroot L. Thyroid Neoplasia. In: DeGroot L, Jameson J, Burger H, et. al, editors. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001. p. 1541-66.
6. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1998; 338(5): 297-306.
7. Mazzaferri E. Thyroid Cancer. In: Becker K, Bilezikian J, Bremner W, et. al, editors. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 382-402.
8. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA: Cancer J Clin. 2012; 62(2): 118-28.
9. DeGroot L, Kaplan E, McCormick M, Straus F. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71(2): 414-24.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1-133.

11. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard M, Franklyn J. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. Clinical Endocrinology. 2001; 55(2): 233-9.

12. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev. 2014; 94(2): 355-82.

13. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H. Weight changes in euthyroid patients undergoing thyroidectomy. Thyroid. 2011; 21(12): 1343-51.

14. Kormas N, Diamond T, O'Sullivan A, Smerdely P. Body mass and body composition after total thyroidectomy for benign goiters. Thyroid. 1998; 8(9): 773-6.

15. Lang BHH, Zhi H, Cowling BJ. Assessing perioperative body weight changes in patients thyroidectomized for a benign nontoxic nodular goitre. Clin Endocrinol. 2016; 84(6): 882-8.

16. Rotondi M, Croce L, Pallavicini C, La Manna L, Accornero SM, Fonte R, et al. Body weight changes in a large cohort of patients subjected to thyroidectomy for a wide spectrum of thyroid diseases. Endocr Pract. 2014; 20(11): 1151-8.

17. Callender D, Sherman S, Gagel R, Burgess M, Goepfert H. Cancer of The Thyroid. In: Meyers E, Suen J, editors. Cancer of The Head and Neck. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 485–515.

18. Braverman LE, Utiger RD, Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundammental and Clinical Text In: Clark OH editor. Surgical Anatomy. 7th ed. Philadelphia Lippincott-Raven; 1996. p. 462-68.

19. Klinck G. Structure of the Thyroid. In: Hazard JB, Smith DE, editors. The Thyroid. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1964. p. 22-6.

20. Güney E. Kısa Tarihçe ve Giriş. In: Güney E, Çağlı S, Yüce İ, editors. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. İstanbul: İyiişler Matbaacılık; 2008. p. 3-10.

21. İşgör A. Anatomi. In: İşgör A, editor. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. p. 515-40.

22. Kaynaroğlu Z. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. In: Sayek İ, editor. Temel Cerrahi. 4 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2013. p. 1871-6.

23. Guyton AC. Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar.Tıbbi Fizyoloji 3rd.ed. Ankara: Nobel Kitabevi; 1989. p. 1293-1309

24. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006; 295(18): 2164-7.

25. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2014; 140(4): 317-22.

26. Horner MJ RL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. SEER data submission (Internet). Bethesda (MD): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2021) Web Sayfası: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/

27. Rahman A. Extend of surgery for differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. Oman Med J. 2011; 26(1): 56-8.

28. Cabanillas M, McFadden D, Durante C. Thyroid Cancer. The Lancet. 2016; 388(10061): 2783-95.

29. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. SEER data submission (Internet). Bethesda (MD): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. (Erişim Tarihi: 6 Nisan 2021) Web Sayfası: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/

30. DeLellis R, Williams E. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. In: DeLellis, Ronald A, editors. Thyroid and parathyroid tumours: Introduction. 8. Lyon: IARC Press; 2003. p. 51-91.

31. Suliburk J, Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. Surgical Clinics. 2009; 89(5): 1171-91.

32. Jossart G, Clark O. Well-differentiated thyroid cancer. Curr Probl Surg. 1994 (12): 933-1012.

33. Callender D, Sherman S, Gagel R, Burgess M, Goepfert H. Cancer of the Thyroid. In: Myers E, Suen J, editors. Cancer of the Head and Neck. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 485-515.

34. Howlader N, Noone A-M, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014.

35. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res. 1995; 141(3): 259-77.

36. Mehta MP, Goetowski PG, Kinsella TJ. Radiation induced thyroid neoplasms 1920 to 1987: a vanishing problem? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 16(6): 1471-5.

37. Schneider AB, Pinsky S, Bekerman C, Ryo UY. Characteristics of 108 thyroid cancers detected by screening in a population with a history of head and neck irradiation. Cancer. 1980; 46(5): 1218-27.

38. Cherenko SM, Larin OS, Gorobeyko MB, Sichynava RM. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. World J Surg. 2004; 28(11): 1071-4.

39. Heidenreich W, Kenigsberg J, Jacob P, Buglova E, Goulko G, Paretzke H, et al. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident. Radiat Res. 1999; 151(5): 617-25.

40. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon EK, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. Int J Cancer. 2017; 141(8): 1585-8.

41. Santoro M, Carlomagno F. Pathogenesis of thyroid carcinoma. In: Vitti P, Hegedus L, editors. Thyroid Diseases, Endocrinology: Springer International Publishing; 2016. p. 1-20.

42. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. J Clin Investig. 2013; 123(11): 4935-44.

43. Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. Cancers. 2019; 11(9): 1290.

44. Silva IDS, Swerdlow A. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. Am J Epidemiol. 1993; 138(1): 10-28.

45. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. Tumori. 1990; 76(4): 331-8.

46. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(5): 1612-7.

47. Kowalska A, Walczyk A, Kowalik A, Pałyga I, Trybek T, Kopczyński J, et al. Increase in papillary thyroid cancer incidence is accompanied by changes in the frequency of the brafv600e mutation: A Single-Institution Study. Thyroid. 2016;26(4):543-51.

48. Williams E. TSH and thyroid cancer. Horm Metab Res Suppl. 1990; 23: 72.

49. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. Am J Pathol. 1999; 154(1): 127-35.

50. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(7): 2037-43.

51. Marsh DJ, Dahia P, Caron S, Kum JB, Frayling IM, Tomlinson I, et al. Germline PTEN mutations in Cowden syndrome-like families. J Med Genet. 1998; 35(11): 881-5.

52. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(3): 809-14.

53. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. Endocr Rev. 1994; 15(2): 202-32.

54. Wynford-Thomas D. Molecular genetics of thyroid cancer. Trends Endrocrinol Metab. 1993; 4(7): 224-32.

55. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. Thyroid. 2001; 11(5): 483-6.

56. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 148(3): 396-402.

57. Mateša-Anić D, Mateša N, Dabelić N, Kusić Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Acta Clin Croat. 2009; 48(1): 9-12.

58. Holm L-E, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med. 1985; 312(10): 601-4.

59. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, et al. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. Int J Epidemiol. 1989; 18(3): 578–84.

60. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among US men and women: a pooled analysis of five prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20(3): 464-72.

61. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Metab Syndr Relat Disord. 2009; 7(4): 375-80.

62. Şahin M, Uçan B, Giniş Z, Topaloğlu O, Güngüneş A, Bozkurt NC, et al. Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. Med Oncol. 2013; 30(2): 589.

63. Galanti MR, Hansson L, Bergström R, Wolk A, Hjartåker A, Lund E, et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway. CCC. 1997; 8(2): 205-14.

64. Franceschi S, Levi F, Negri E, Fassina A, La Vecchia C. Diet and thyroid cancer: A pooled analysis of four european case-control studies. Int J Cancer. 1991; 48(3): 395-8.

65. Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A, Jacobs Jr DR, Parpinel MT, et al. Refined-cereal intake and risk of selected cancers in Italy. Am J Clin Nutr. 1999; 70(6): 1107-10.

66. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 41(3): 160-3.

67. Özdemir D, Çakır B. Diferansiye Tiroid Kanseri Gelişim Mekanizmaları. In: Çakır B, editor. Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım. 1st ed: Akademisyen Kitabevi A.Ş; 2020. p. 24.

68. Greco A, Borrello M, Miranda C, Degl'Innocenti D, Pieroiti M. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Im. 2009; 53(5): 440-54.

69. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, Gianì F, Pandini G, Vella V, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(3): 766-74.

70. Takano T, Amino N. Cancer-specific mRNAs in thyroid carcinomas: detection, use, and their implication in thyroid carcinogenesis. Endocr J. 2002; 49(2): 97-107.

71. Soo Kim T, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, et al. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. Acta Otolaryngol. 2007; 127(557): 55.

72. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. Endocr Pract. 2016; 22: 1-60.

73. Hegedüs L. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004; 351(17): 1764-71.

74. İmga NN, Berker D. Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım. In: Çakır B, editor. Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım. 1st ed. Ankara: Akademisyen Kitabevi A.Ş; 2020. p. 46-8.

75. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB. The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay. Ultrasound Q. 2005; 21(1): 39-45.

76. Tosun FC. Tiroit sintigrafisi. J Exp Clin Med. 2012; 29(4S): 289-300.

77. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology. 2005; 237(3): 794-800.

78. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici

Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract. 2006; 12(1): 63-102.

79. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol. 2011; 5(1): 51-6.

80. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of the thyroid gland. In: Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 10. 4th ed. Lyon IARC Press; 2017. p. 66-7.

81. Lang BH-H, Lo C-Y, Chan W-F, Lam AK-Y, Wan K-Y. Classical and Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Comparative Study on Clinicopathologic Features and Long-term Outcome. World J. Surg. 2006 2006/05/01;30(5):752-8.

82. Tuttle RM. Papillary thyroid cancer: Clinical features and prognosis. In: Douglas S, editor. UpToDate, Waltham, MA (erişim Tarihi: 6 Nisan 2021) Web Sayfası: https://www.uptodate.com/contents/papillary-thyroid-cancer-clinical-features-and-prognosis.

83. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. JAMA Oncology. 2016; 2(8): 1023-9.

84. Pusztaszeri M, Auger M. Update on the cytologic features of papillary thyroid carcinoma variants. Diagn Cytopathol. 2017; 45(8): 714-30.

85. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA: Cancer J Clin. 2017; 67(2): 93-9.

86. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. AJCC Cancer Staging Handbook, AJCC cancer staging manual. New York: Springer 2010. p. 97-100

87. Sherman SI. Thyroid carcinoma. The Lancet. 2003; 361(9356): 501-11.

88. Serpell, JW. Phan D. Safety of total thyroidectomy. ANZ J. Surg. 2007; 77(1-2): 15-19.

89. Estorch M, Mitjavila M, Muros MA, Caballero E. Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer related to guidelines and scientific literature. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2019; 38(3): 195-203.

90. Grani G, Ramundo V, Verrienti A, Sponziello M, Durante C. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer. Endocrine. 2019; 66(1): 43-50.

91. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. Head Neck. 2016; 38(4): 493-8.

92. Brierley JD. Update on External Beam Radiation Therapy in Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(8): 2289-95.

93. Sherman I, Gianoukakis A. Differentiated thyroid cancer refractory to standard treatment: Systemic therapy. In: Ross D, editor. UpToDate, Waltham, MA Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2021). Web Sayfası: https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-refractory-to-standard-treatment-systemic-therapy

94. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. In: Ross D, Mulder J, editors. UpToDate, Waltham, MA (Erişim Tarihi: 28 Mayıs 2021). Web Sayfası:https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management

95. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer. 1983; 52(10): 1849-55.

96. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (" insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans'" Wuchernde Struma". Am J Surg Pathol. 1984; 8(9): 655-68.

97. Papotti M, Favero A, Palestini N, Bussolati G. Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. Am J Surg Pathol. 1993; 17(3): 291-301.

98. Bongiovanni M, Sadow P, Faquin W. Poorly differentiated thyroid carcinoma: A cytologic-histologic review. Adv Anat Pathol. 2009; 16(5): 283-9.

99. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37(2): 525-38.

100. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer: what changed and why? Thyroid. 2017; 27(6): 751-6.

101. Williams E. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Pathol. 1966; 19(2): 114-8.

102. Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and clinical presentation of medullary thyroid carcinoma. Medullary Thyroid Carcinoma. 2015; 204: 61-90.

103. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. Arch Surg. 2007; 142(3): 289.

104. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. Cancer. 1984; 53(2): 278.

105. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995; p. 2006-9.

106. Pollock ML, Gaesser GA, Butcher J, Després JP, Dishman RK, Franklin BA, et al. ACSM position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med Sci Sports Exerc. 1998; 30(6): 975-91.

107. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. Virchows Arch. 2005; 446(6): 589-95.

108. Trimboli P, Ulisse S, Graziano F, Marzullo A, Ruggieri M, Calvanese A, et al. Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. Thyroid. 2006; 16(11): 1151-5.

109. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Frisch T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996–2008: An investigation of changes in incidence. Cancer Epidemiol. 2013; 37(1): 1-6.

110. Weinreb JT, Yang Y, Braunstein GD. Do patients gain weight after thyroidectomy for thyroid cancer? Thyroid. 2011; 21(12): 1339-42.

111. İMGA NN, Ataş H, Berker D, Dağlar G. Papiller tiroid karsinomu ve mikrokarsinomu olan hastalarda klinik, laboratuvar ve tümör özelliklerinin karşılaştırılması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab. 2018; 9(2): 118-25.

112. Rahbari R, Zhang, L., & Kebebew, E. Thyroid cancer gender disparity. Future Oncology. 2010; 6(11), 1771–79.

113. Liu C, Chen T, Zeng W, Wang S, Xiong Y, Liu Z, et al. Reevaluating the prognostic significance of male gender for papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: a SEER database analysis. Sci Rep. 2017; 7(1): 1-8.

114. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, Zhang Y, Rosenberg PS, Holford TR, et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(4): 1092-100.

115. Trésallet C, Seman M, Tissier F, Buffet C, Lupinacci RM, Vuarnesson H, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. Surgery. 2014; 156(5): 1145-52.

116. Paulus YM, Riedel ER, Sabra MM, Tuttle RM, Kalin MF. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. J Thyroid Res. 2014; 7(1): 7.

117. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017; 317(13): 1338-48.

118. Vasileiadis I, Boutzios G, Charitoudis G, Koukoulioti E, Karatzas T. Thyroglobulin Antibodies Could be a Potential Predictive Marker for Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014; 21(8): 2725-32.

119. Sohn SY, Joung JY, Cho YY, Park SM, Jin SM, Chung JH, et al. Weight changes in patients with differentiated thyroid carcinoma during postoperative long-term follow-up under thyroid stimulating hormone suppression. Endocrinol Metab. 2015; 30(3): 343.

120. Sak SD. Variants of papillary thyroid carcinoma: multiple faces of a familiar tumor. Türk Patoloji Derg. 2015; 31(1): 34-47.

121. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery. 2008; 144(6): 980-8.

122. Xu L, Port M, Landi S, Gemignani F, Cipollini M, Elisei R, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case–control studies. Thyroid. 2014; 24(6): 966-74.

123. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: pooled analysis of 22 prospective studies. Thyroid. 2016; 26(2): 306-18.

124. Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC, Koebnick C, Park Y, Hollenbeck A, et al. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer. Int J Cancer. 2010; 126(12): 2947-56.

125. Gültekin T, Özer BK, Akın G, Bektaş Y, Sağir M, Güleç E. Prevalence of overweight and obesity in Turkish adults. Anthropol Anz. 2009; 67(2): 205-12.

126. Singh Ospina N, Castaneda-Guarderas A, Hamidi O, Ponce OJ, Zhen W, Prokop L, et al. Weight changes after thyroid surgery for patients with benign thyroid nodules and thyroid cancer: population-based study and systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2018; 28(5): 639-49.

127. Polotsky HN, Brokhin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. Clinical Endocrinology. 2012; 76(4): 582-5.

128. Tigas S, Idiculla J, Beckett G, Toft A. Is excessive weight gain after ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? Thyroid. 2000; 10(12): 1107-11.

129. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan SDD, Kayıkçıoğlu M, Özer N, et al. Türkiye'de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018; 46(7): 577-90.

130. Ahn D, Sohn JH, Kim JH, Shin CM, Jeon JH, Park JY. Preoperative subclinical hypothyroidism in patients with papillary thyroid carcinoma. Am J Otolaryngol. 2013; 34(4): 312-9.

131. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. Head Neck. 2011; 33(5): 691-5.

132. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative Thyrotropin Serum Concentrations Gradually Increase from Benign Thyroid Nodules to Papillary Thyroid Microcarcinomas Then to Papillary Thyroid Cancers of Larger Size. J Thyroid Res. 2012; 2012:530721.

133. Bunevičius R, Kažanavičius G, Žalinkevičius R, Prange Jr AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med. 1999; 340(6): 424-9.

134. Huang Z, Song M, Wang S, Huang J, Shi H, Huang Y, et al. Preoperative serum thyroglobulin is a risk factor of skip metastasis in papillary thyroid carcinoma. Ann Transl Med. 2020; 8(6): 389.

135. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013; 28(2): 169-80.

136. Chodick G, Heymann AD, Rosenmann L, Green MS, Flash S, Porath A, et al. Diabetes and risk of incident cancer: a large population-based cohort study in Israel. Cancer Causes Control. 2010; 21(6): 879-87.

137. Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS, et al. Nonradiation Risk Factors for Thyroid Cancer in the US Radiologic Technologists Study. Am J Epidemiol. 2009; 171(2): 242-52.

138. Kuriki K, Hirose K, Tajima K. Diabetes and cancer risk for all and specific sites among Japanese men and women. Eur J Cancer Prev. 2007; 16(1): 83-9.

139. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens. 2016; 34(6): 1208.

140. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. J Hypertens. 2010; 28(2): 240-4.

141. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Black A, Hsing AW, Linet MS, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies. Cancer Causes Control. 2012; 23(3): 463-71.

142. Huang H, Zhao N, Chen Y, Deziel N, Dai M, Li N, et al. Alcohol Consumption and Risk of Thyroid Cancer: A Population Based Case-Control Study in Connecticut. Alcohol and Cancer. 2018; 1032: 1-14.

143. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case–control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. Cancer Causes Control. 2003; 14(8): 773-85.

144. Cho A, Chang Y, Ahn J, Shin H, Ryu S. Cigarette smoking and thyroid cancer risk: a cohort study. Br J Cancer. 2018; 119(5): 638-45.

145. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. Cancer Causes Control. 2012; 23(10): 1615-24.

146. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012; 62(1): 30-67.

147. Fiore M, Cristaldi A, Okatyeva V, Lo Bianco S, Oliveri Conti G, Zuccarello P, et al. Physical activity and thyroid cancer risk: a case-control study in Catania (South Italy). Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(8): 1428.

148. Rossing MA, Remler R, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Recreational physical activity and risk of papillary thyroid cancer (United States). Cancer Causes Control. 2001; 12(10): 881-5.

149. Chu CH, Kim SY, Lee YS, Chang H-S. Lipid Profile Change after Thyroidectomy. J Endocr Surg. 2020; 20(3): 41-6.

150. Lee YK, Lee H, Han S, Jung H, Shin DY, Nam K-H, et al. Association between thyroid-stimulating hormone level after total thyroidectomy and hypercholesterolemia in female patients with differentiated thyroid cancer: a retrospective study. J Clin Med. 2019; 8(8): 1106.