SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KAN GRUBU ANTİJENLERİNİN TİROİD KANSERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ

Dr. Ahmet Zahit Kaan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KAN GRUBU ANTİJENLERİNİN TİROİD KANSERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ

Dr. Ahmet Zahit Kaan

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Erkan Somuncu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımın başından beri bana her zaman destek olan, kritik durumlarda doğru kararlar almamda bana yardımcı olan, aynı zamanda tez danışmanlarımdan biri olan sayın Doç. Dr. Erkan Somuncu hocama teşekkür ederim.

Kliniğimizden ayrılmış olsa da her zaman yanımda hissettiğim, bilgi ve görgüsü ile bir genel cerrahi uzmanının nasıl olması gerektiğini en güzel şekilde gösteren, cerrahinin ilk adımlarını benim için kolaylaştıran sayın Prof. Dr. Mehmet Abdıssamet Bozkurt hocama çok teşekkür ederim.

Bilimsel olarak kendimizi geliştirmemiz için her zaman destek olan kliniğimizden ayrılmış olsa da bu desteğini hala sürdüren, tezimin istatistiğini yapmama yardım eden sayın Doç. Dr. Serhan Yılmaz hocama teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, cerrahimi geliştirmemde her zaman destek olan, her zaman abim olarak kalacak sayın Doç. Dr. Emre Bozdağ'a teşekkür ederim.

Endokrin cerrahiyi bana sevdiren, cerrahi sanatının inceliklerini bizlere gösteren Doç. Dr. Hakan Bölükbaşı ve ablam Op. Dr. Nezihe Berrin Dodur Önalan'a çok teşekkür ederim.

Hastanemiz ve kliniğimizin daha iyiye gitmesi için çabalayan her zaman yanımızda hissettiğimiz Başhekimimiz Prof. Dr. Ali Kocataş hocama teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım her zaman desteklerini gördüğüm tüm uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim. Ne kadar zorluklar da yaşasak her zaman birbirimizden güç aldığımız, beş yılı birlikte geçirdiğim eşkıdemlerim Dr. Murat Acar ve Dr. Harun Çok'a teşekkür ederim. Her biriyle çalışmaktan keyif aldığım zorlukları birlikte göğüslediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Ve tabi ki eğitim hayatım boyunca her zaman desteklerini gördüğüm anne ve babama, kız kardeşlerime, hayatımı güzelleştiren eşime ve kızıma teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Zahit Kaan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i
İÇİNDEKİLER……..……..ii
TABLOLAR…….…...…v
ŞEKİLLER…….…...vii
KISALTMALAR ……..……...…viii
ÖZET ……..…….x
ABSTRACT ……..……...xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……1
2. GENEL BİLGİLER ……..…….2
TİROİD ANATOMİSİ ……..……...2
Tiroidin Kanlanması ……...……..4
Superior tiroid arter ……..……4
İnferior tiroid arter……...……..4
Tiroid ima arter ……..……...4
Tiroid Bezinin İnnervasyonu ……..……..4
Superior laringeal sinir (SLN) ……..……4
Rekürren laringeal sinir (RLN) ……...……..5
Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı ……..……6
Paratiroid Bezleri ……..……6
TİROİD EMBRİYOLOJİSİ …….……7
TİROİD FİZYOLOJİSİ ……..……..8
TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM …….……8
Nodülün Değerlendirilmesi ……..……9
Anamnez ve fizik muayene ……...……9
Serum TSH ……..……9
Tiroid ultrasonografisi ……10
Tiroid sintigrafisi ……10
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi…….……..13
Tiroid Nodüllerinin Tedavisi …….……15

İİAB sitolojisi …….……15
Tanısal olmayan (Bethesda I) …….……16
Benign nodüller (Bethesda II) ……16
Belirsiz sitoloji (Bethesda III ve IV) …….……..17
Malignite için şüpheli (Bethesda V) …….……..17
Malign (Bethesda VI) …….……17
DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ …….……17
Papiller Tiroid Kanseri …….……..19
Kanser patogenezi ……..……19
Papiller tiroid kanseri alt tipleri ……..……19
Lenf nodu tutulumu …….……...19
Metastaz ……19
Büyüme paterni ……..……19
Prognostik özellikler …….……..20
Foliküler Tiroid Kanseri …….……21
Kanser patogenezi ……..……21
Lenf nodu tutulumu …….……...22
Metastazlar …….……22
Prognostik özellikler ……..……22
Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi ……..……24
Tiroidektomiye yaklaşım ……..……..26
Lenf nodu diseksiyonuna yaklaşım ……..……...28
Cerrahi komplikasyonlar …….……...30
Ameliyat sonrası tiroid hormon tedavisi……..……30
Ameliyat sonrası değerlendirme …….……31
Ameliyat sonrası tedaviye yanıtın izlenmesi …….……32
Anaplastik Tiroid Kanseri …….……33
Kanser patogenezi ……..……34
Kanser prognozu …….……34
Klinik belirtiler …….……..34
Kanserin tedavisi ……36

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ ……..……..…….37
Kanser Kliniği ……..……..37
Kanserin Değerlendirilmesi ……...…….38
Kanserin Tedavisi ……..…….39
Ameliyat Sonrası Takip……...……40
Kanser Prognozu ……...…….43
KAN GRUBU SİSTEMLERİ……..…….. 44
ABO Kan Grubu Sistemi ……..……..44
Rh Kan Grubu Sistemi ……..…….45
Kan Grubu Sistemleri ile Kanser İlişkisi ……..……45
3. GEREÇ VE YÖNTEM…….……**46**
4. BULGULAR ……**48**
5. TARTIŞMA……..**64**
6. SONUÇ…….……..**67**
7. KAYNAKLAR……..**68**

TABLOLAR

Tablo 1: ATA 2015 Tiroid Nodüllerine İİAB Kılavuzu..……11
Tablo 2: ACR (2017) Tiroid Nodüller İçin TIRADS Sınıflaması Şeması ve İİAB Rehberi…..…….…….……...12
Tablo 3: Bethesda Sınıflaması……..……..15
Tablo 4: Foliküler Kökenli Tiroid Neoplazmları……..……..18
Tablo 5: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Kanserlerinin TNM Sınıflaması…….…….23
Tablo 6: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Kanserlerinin TNM Sınıflaması (önceki tablonun devamı) …..…….24
Tablo 7: Kalıcı/Tekrarlayan Hastalık Riskini Tahmin Etmek İçin ATA Risk Sınıflandırma Rehberi…….……25
Tablo 8: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Medüller Tiroid Kanserinin TNM Sınıflaması…….…….41
Tablo 9: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Medüller Tiroid Kanserinin TNM Sınıflaması (önceki tablonun devamı)…….……...42
Tablo 10: Hastalara Ait Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı …….50
Tablo 11: Yaş ile Kan Grupları Karşılaştırması……..……51
Tablo 12: Preop TSH Değeri ile Kan Grupları Karşılaştırması……...……51
Tablo 13: Preop T4 Değeri ile Kan Grupları Karşılaştırması……..……52
Tablo 14: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ile ABO Kan Gruplarının Karşılaştırılması…….…….53
Tablo 15: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ile Rh Kan Gruplarının Karşılaştırılması…….…….54
Tablo 16: Usg'de Ortalama Nodül Çapı (mm) ile Kan Grupları İlişkisi……..55
Tablo 17: Kan Grupları ile Ortalama Tümör Boyutu (mm) İlişkisi ……...…….55
Tablo 18: Kan Grupları ile Postoperatif TSH İlişkisi ……...……..55
Tablo 19: Kan Grupları ile Postoperatif T4 İlişkisi ……...…….56
Tablo 20: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin 0 ile Non-0 Grupları Arasında Karşılaştırılması …….……57

Tablo 21: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin A ile Non-A Grupları Arasında Karşılaştırılması ……..……58
Tablo 22: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin B ile Non-B Grupları Arasında Karşılaştırılması ……..……60
Tablo 23: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin AB ile Non-AB Grupları Arasında Karşılaştırılması ……..…….61

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tiroid Bezi Anatomisi……..……..3

Şekil 2: Boyun Lenf Nodu İstasyonları……..…….7

Şekil 3: Tiroid Embriyolojisi…….…….8

Şekil 4: Hastaların ABO Kan Gruplarına Göre Dağılımı…….……..……...48

Şekil 5: Hastaların Rh Kan Grubuna Göre Dağılımı…….....48

Şekil 6: Yaş Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı……..49

Şekil 7: Hastaların Bethesda Sınıflamasına Göre Dağılımı ……..……..…49

KISALTMALAR

TSH:	Tiroid stimülan hormon
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
FT4:	Serbest tiroksin
FT3:	Serbest triiyodotironin
Rh:	Rhesus faktör
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
SLN:	Superior laringeal sinir
RLN:	Rekürren laringeal sinir
MEN 2:	Multipl endokrin neoplazi tip 2
CEA :	Karsinoembriyonik antijen
ATA:	Amerikan Tiroid Derneği
ACR:	Amerikan Radyoloji Koleji
TIRADS:	Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
MTC:	Medüller tiroid kanseri
Anti-TPO:	Antitiroid peroksidaz
PTC:	Papiller tiroid kanseri
TNM:	Tümör, Nod, Metastaz
EBRT:	Eksternal ışın radyoterapisi
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
mU/L:	Miliünite bölü litre
mcg / kg:	Mikrogram bölü kilogram
rhTSH:	Rekombinant insan TSH
Tg:	Tiroglobulin
Anti-Tg:	Anti tiroglobulin
ng/mL:	Nanogram bölü mililitre
UICC:	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
AJCC:	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
Rai:	Radyoaktif iyot
Non-O:	O kan grubu dışındaki diğer kan grupları

Non-A:	A kan grubu dışındaki diğer kan grupları
Non-B:	B kan grubu dışındaki diğer kan grupları
Non-AB:	AB kan grubu dışındaki diğer kan grupları

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, cerrahi müdahale gerektiren tiroid patolojilerinde ABO ve Rh kan grubu antijenlerinin hastalığın tanısı, tedavisi ve hastaların sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktadır. Nihai hedef, daha yakın klinik takip gerektiren hasta alt gruplarının belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Aralık 2016 ile Haziran 2023 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde cerrahi endikasyonla tiroidektomi uygulanan hastaları kapsamaktadır. Bu zaman diliminde kliniğimizde opere edilen 1188 hastadan 418'i dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bu 418 hastanın tıbbi kayıtları incelenmiş, hastaların klinikopatolojik özellikleri(kan grubu, patoloji verileri vs.) incelenmiştir. Ulaşılan değerlerin istatiksel analizi yapılmıştır.

BULGULAR: Kan grubu dağılımı şu şekildeydi: 133 (%31,8) hasta O grubu, 186 (%44,5) hasta A grubu, 67 (%16) hasta B grubu, 32 (%7,7) hasta AB grubu, 38 (%9,1) hasta Rh negatif ve 380 (%90,9) hasta Rh pozitifti. Yaş parametresi ABO kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken, Rh faktörü grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlendi (p=0.027), Rh negatif grupta anlamlı derecede daha yüksek ortalama yaş saptandı. Lenf nodu tutulumu ABO kan grupları ile anlamlı bir ilişki göstermedi, ancak Rh faktörü ile anlamlı bir ilişki bulundu (p=0.027), Rh pozitif grupta lenf nodu tutulumu anlamlı ölçüde daha az sıktı. Ayrıca, lenf nodu tutulumu AB kan grubuna sahip olanlar ile olmayanlar arasında da anlamlı bir farklılık gösterdi (p=0.028), AB kan grubunda lenf nodu tutulumu AB olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek prevalanstaydı.

SONUÇ: Çalışmamızda ABO ve Rh kan grubu sistemleri ile tiroid karsinomları arasında ilişki bulunmamıştır. Klinikopatolojik özellikler incelendiğinde ise yaş parametresinin Rh negatif grupta anlamlı yüksek olduğu, lenf nodu tutulumunun ise Rh pozitif grupta anlamlı olarak düşük olduğu, AB kan grubunda da AB kan grubu olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Mevcut literatürdeki sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında, gözlemlenen bu ilişkileri doğrulamak için daha geniş ve kapsamlı veri setlerine sahip ileri araştırmalar gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: ABO ve Rh kan grubu antijenleri, Diferansiye tiroid karsinomu, Medüller tiroid karsinomu, Lenf nodu metastazı, Risk faktörleri

ABSTRACT

AIM: This study aimed to investigate the impact of ABO and Rh blood group antigens on the diagnosis, treatment, and survival outcomes of patients with thyroid pathologies requiring surgical intervention. The ultimate goal was to identify patient subgroups necessitating closer clinical surveillance.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective cohort study encompasses patients who underwent thyroidectomy with surgical indication at the General Surgery Clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between December 2016 and June 2023. During this period, 418 out of 1188 patients who underwent surgery at our clinic met the inclusion criteria. The medical records of these 418 patients were reviewed, and their clinicopathological characteristics (including blood group, pathology data, etc.) were examined. Statistical analysis of the obtained data was performed.

RESULTS: The distribution of ABO blood groups was as follows: 133 patients (31.8%) with group O, 186 patients (44.5%) with group A, 67 patients (16%) with group B, and 32 patients (7.7%) with group AB. Regarding Rh factor, 38 patients (9.1%) were Rh-negative, and 380 patients (90.9%) were Rh-positive. While age did not demonstrate a statistically significant difference across ABO blood groups, a significant difference was observed between Rh factor groups ($p=0.027$), with the Rh-negative group exhibiting a significantly higher mean age. Lymph node involvement did not show a significant association with ABO blood groups, however, a significant association was found with Rh factor ($p=0.027$), with lymph node involvement being significantly less frequent in the Rh-positive group. Furthermore, lymph node involvement demonstrated a significant difference between patients with blood group AB and those without ($p=0.028$), with the AB blood group exhibiting a significantly higher prevalence of lymph node involvement compared to the non-AB group.

CONCLUSION: Our study did not identify a statistically significant association between the ABO and Rh blood group systems and thyroid carcinomas. However, analysis of clinicopathological features revealed that older age was significantly associated with the Rh-negative blood group, and lymph node involvement was significantly less frequent in the Rh-positive group. Notably, patients

with blood group AB exhibited a significantly higher rate of lymph node involvement compared to those with non-AB blood groups. Given the limited number of studies in the current literature, further research with larger, more comprehensive datasets is warranted to validate these observed associations.

KEYWORDS: ABO and Rh blood group antigens, Differentiated thyroid carcinoma, Medullary thyroid carcinoma, Lymph node involvement, Risk factors

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre Türkiye'de insidansı en yüksek 5. malignitedir. 2022 yılı WHO verilerine göre tiroid kanseri insidansı ülkemizde yüzbinde 18 iken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bu değer yüzbinde 15,5 olarak bildirilmiştir.(1,2) ABD'de artış hızı azalmış olsa da, ülkemizde insidansı hala artmaktadır.

Yetişkinlerde tiroid bezi, larinksin altında, trakeanın önünde yer alan, yaklaşık 15 gram ağırlığında ve iyi kanlanan bir organdır.(3) Superior laringeal sinir (SLN) ve rekürren laringeal sinir (RLN) bezin yakınından geçer ve cerrahi sırasında hasar riski taşır; SLN hasarı seste zayıflığa, RLN hasarı ses teli felcine yol açabilir.

Tiroid nodülleri çok yaygındır ve genellikle belirti vermez. Klinik nodüllerin %4 ila 6,5'i kanser olabilir. Çocuklar, 30 yaş altı ve 60 yaş üstü yetişkinler, radyoterapi öyküsü olanlar ve ailede tiroid kanseri öyküsü olanlarda kanser riski daha yüksektir. (4,5)Hızlı büyüyen kitle, sertlik, lenfadenopati veya ses kısıklığı gibi bulgular kanser şüphesini artırır.

Nodüllerin değerlendirilmesinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), serum tiroid stimülan hormon (TSH) ve ultrason bulguları birlikte kullanılmalıdır. İİAB sonuçları Bethesda Sınıflamasına göre yorumlanır.(6) Bethesda II (benign) genellikle izlenir, Bethesda III/IV (belirsiz) ek değerlendirme gerektirir, Bethesda V (şüpheli) ve VI (malign) cerrahiye yönlendirilir. Şüpheli mikrokarsinomlar (<1 cm) genellikle aktif sürveyans ile takip edilebilir, ancak bazı risk faktörleri (RLN/trakea komşuluğu, anormal lenf nodları) biyopsiyi gerektirebilir. (7)

Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller ve Foliküler), foliküler hücrelerden köken alır. Papiller tiroid kanseri en sık görülen diferansiye tiptir. Çoğu hastada prognoz iyidir, ancak ileri yaş (>55) ve uzak metastaz prognozu kötüleştirir. (8) Tedavisi genellikle cerrahidir (total tiroidektomi veya lobektomi). Ameliyat sonrası TSH baskılama ve yüksek riskli hastalarda radyoiyot tedavisi uygulanabilir. Takipte tiroglobulin ve boyun ultrasonu kullanılır. Foliküler Tiroid Kanseri daha az yaygındır, genellikle yaşlılarda görülür. Hematojen yolla kemik ve akciğere metastaz yapar. Papillere göre daha agresif olabilir. Tedavisi cerrahidir.

Anaplastik Tiroid Kanseri nadir ve çok agresiftir, genellikle yaşlılarda görülür. Hızla büyüyen boyun kitlesi ile belirgindir. Prognozu çok kötüdür(9); genellikle tanı anında yayılım vardır. Tüm anaplastik kanserler evre IV kabul edilir. Tedavi genellikle palyatiftir ve kemoradyasyon veya hedefe yönelik tedaviyi içerebilir.

Medüller Tiroid Kanseri (MTC) parafoliküler hücrelerden kaynaklanır ve kalsitonin üretir. Sporadik (%75) veya ailesel (MEN2 ilişkili, %25) olabilir. Tanı anında sıklıkla lenf nodlarına metastaz yapar. Tedavisi esasen cerrahidir (tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu). Radyoiyot etkili değildir. Takipte serum kalsitonin ve CEA ölçülür (10).

Kan Grubu Sistemleri, eritrosit yüzeyindeki antijenlerdir. En önemlileri ABO ve Rh sistemleridir. ABO sistemi (A, B, AB, O) uyumsuz transfüzyonlarda ciddi reaksiyonlara neden olabilir. Rh sistemi, RhD antijenini içerir ve RhD uyumsuzluğu gebelikte sorunlara yol açabilir. Kaynaklar, bazı kan gruplarının belirli kanserlerle (mide/A, pankreas/O dışı) ilişkili olabileceğini belirtir.(11)

Biz de çalışmamızda, cerrahi müdahale gerektiren tiroid patolojilerinde ABO ve Rh kan grubu antijenlerinin hastalığın tanısı, tedavisi ve hastaların sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Nihai hedef, daha yakın klinik takip gerektiren hasta alt gruplarının belirlenmesidir.

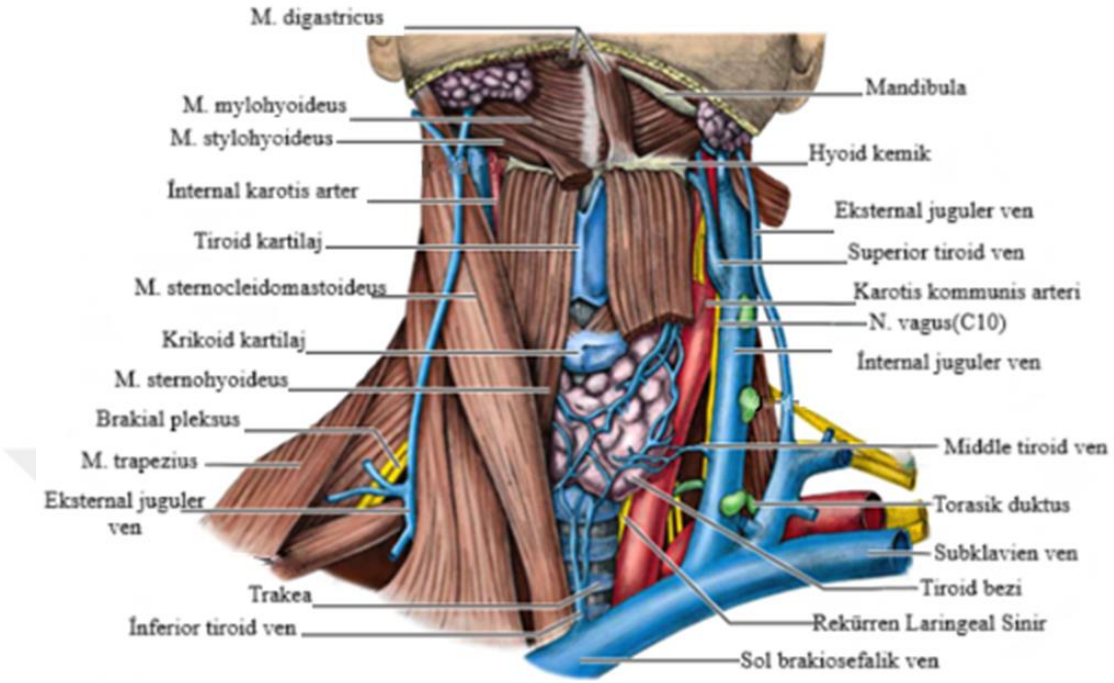
2. GENEL BİLGİLER

TİROİD ANATOMİSİ

Yetişkin bir bireyde, normal bir tiroid bezi yaklaşık olarak 4 x 1 x 0.8 cm boyutunda, ortalama sonografik hacmi 10 mL ve ağırlığı 15 gramdır (3). Tiroid hacmi erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı ile artar, iyot alımı arttıkça azalır (12). Tiroid bezi, vücutta kanlanması en iyi olan organlardan biridir.

Normal lokalizasyonunda olan bir tiroid bezi larinksin hemen kaudalinde ve trakeanın anterolateral kısmını çevreleyen bir endokrin organdır (13). Tiroid, medial olarak trakea ve yemek borusu ve lateral olarak karotis kılıfı ile sınırlanmıştır. Sternokleidomastoid kas ve üç strap kas (sternohyoid, sternotiroid ve omohyoidin üst

parçası) tiroid bezini anterior ve lateral olarak sınırlar (Şekil 1). Tiroid bezi pek çok anatomik varyasyon içerebilir.



Şekil 1: Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi birbirine isthmus ile bağlanan iki loba sahiptir. Tiroid lobları, isthmus'tan üst kısımda orta tiroid kıkırdağına ve lateral olarak karotis kommunis arterlere kadar uzanır. Lobların üst ve alt kutupları bulunur. Bazen isthmustan yukarıya doğru hyoid kemik seviyesine kadar ulaşan bir tiroid dokusu bulunur. Buna piramidal lob denir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Total tiroidektomi yapılması gereken hastalarda bu lobun da çıkarılması gerekir. Bu nedenle, operasyon sırasında anterior servikal bölge, artık tiroid dokusu bırakmamak için dikkatlice araştırılmalıdır.

Tiroid bezinin piramidal bir uzantısı olan Zuckerkandl tüberkülü, her tiroid lobunun arka tarafında bulunur. Rekürren laringeal sinir (RLN) genellikle tüberkülün arka yönünden geçer ve bu da cerrahın siniri bulmasına ve tanımlamasına yardımcı olabilir. Bazen tüberkül dokusu, gırtlağa girerken RLN'nin arkasına geçer. Cerrah bu anatomik durumu araştırmalı ve sinirin yanlışlıkla kesilmesini önlemek için siniri seyri boyunca korumalıdır.

Embriyogenez sırasında gelişimdeki anormallikler ektopik tiroid dokusuna neden olabilir(15). Dil kökü ektopik tiroid dokusunun en sık görüldüğü alandır.

Tiroidin Kanlanması

Tiroid bezine arteriyel kan akımı esas olarak sırasıyla eksternal karotis arterler ve tiroservikal gövdeden köken alan sağ ve sol superior ve inferior tiroid arterlerden sağlanır. Venöz drenaj, internal juguler ven ve innominat ven içine drene olan üst, orta ve inferior tiroid venlerinden oluşur (Şekil 1).

Superior tiroid arter: Eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Tiroid lobunun üst kutbuna kadar aşağı doğru uzanır. Tiroidin beslenmesine ek olarak, superior paratiroid bezlerinin yaklaşık yüzde 15'inin birincil kan kaynağıdır. Superior tiroid arter, superior tiroid kutbundan yaklaşık 1 cm uzağa kadar arter ile birlikte seyreden superior laringeal sinirin tanımlanması için de bir ipucu olarak değerlendirilir(16).

İnferior tiroid arter: Subklavyen arterden kaynaklanan tiroservikal gövdenin bir dalıdır. İnferior tiroid arter, tiroidin lateralinden girmek için karotis arterin arkasından seyreder. İnferior tiroid arter ayrıca inferior paratiroid bezlerini ve superior paratiroid bezlerinin yaklaşık yüzde 85'ini besler.

RLN inferior tiroid arterin önünde veya arkasında seyredebilir. Bazı durumlarda, RLN hem anterior hem de posterior pozisyona dallanabilir.

Tiroid ima arter: Bu arter, bireylerin yaklaşık yüzde 3'ünde bulunur ve aort arkı veya innominat arterden kaynaklanır. İsthmus'un alt kısmına veya alt tiroid kutuplarına doğru ilerler (13). Guatr veya hipertiroidi gibi tiroid hastalığı olan hastalarda tiroid ima arter oldukça büyüyebilir.

Tiroid Bezinin İnnervasyonu

Superior laringeal sinir (SLN): Sağ ve sol superior laringeal sinirler, kafatasının tabanından çıkan sağ ve sol vagus sinirlerinden kaynaklanır (16). SLN, süperior tiroid arterin tiroid kapsülüne girmeden yaklaşık 1 cm öncesine kadar arter ile seyreder.

Superior laringeal sinirin eksternal dalı esas olarak motor fonksiyona sahiptir (16). Alt konstriktör ve krikotiroid kaslarını innerve eder.

Sinirin superior tiroid arterin dallarına yakınlığı nedeniyle diseksiyon sırasında hasara karşı savunmasız hale gelir; yaralanma oranları yüzde 30 gibi yüksek bir orandadır (17). Üst tiroid damarlarının diseksiyonu sırasında, tiroid kapsülüne mümkün olduğunca yakın kalarak üst laringeal sinirin yanlışlıkla yaralanmasını önlemek için dikkatli olunmalıdır.

Superior laringeal sinirin internal dalı, gırtlağın duyusal innervasyonunu sağlar. İnternal dal, eksternal daldan daha üst kısımdan tirohyoid zardan larinkse girer.

Rekürren laringeal sinir (RLN): Larinkse hem duyusal hem de motor fonksiyon sağlar. Bu sinir subglottik bölgede duyusal innervasyon sağlar ve krikotiroid kası hariç tüm larinks kaslarını innerve eder. RLN hem vokal kord abdüksiyonu hem de addüksiyonu için motor fonksiyon sağlar (Şekil 1).

RLN, tiroid bezinin alt ve orta üçte birlik kısmının birleştiği yerde inferior tiroid arter ile yakın komşuluktadır. RLN ayrıca krikotiroid kasına gelmeden önce çatallanabilir. Addüksiyon ve abdüksiyon için motor fonksiyon, RLN'nin ön dallarında bulunur (18).

Trakeoözofageal oluğun palpasyonu ve tiroid kıkırdağının alt kenarı ile bağlantı, trakeaya RLN girdiği lokalizasyonun yaklaşık yerini tanımlar. Sinirin kendisi de trakeoözofageal olukta palpe edilebilir.

Sağ RLN, subklavyen arter seviyesindeki sağ vagus sinirinden kaynaklanır. Subklavyen arterin arkasından seyreder ve lateral trakeaya ve trakeoözofageal oluğa doğru hareket ederken enine bir seyir izler. Berry ligamentinden geçer ve krikotiroid kasının altındaki ilk trakeal halkadan gırtlağa girer. Trakeaya yaklaşırken sağ RLN'nin birkaç dalını görmek olasıdır. Sağ RLN'nin en ön dalı kritik motor daldır, ancak tüm dallar korunmalıdır (19).

Sol RLN, aort arkı seviyesindeki sol vagus sinirinden kaynaklanır. Sağ laringeal sinire benzer şekilde gırtlağa girmeden önce ligamentum arteriozumda aortun arkasından seyreder. Böylece sol RLN, sağ sinirden daha doğrudan üstünlük gösterir ve trakeoözofageal oluğa sağ RLN'den daha düşük bir seviyede girer, bu da daha enine bir seyir izler.

Rekürren olmayan bir laringeal sinir, hastaların yaklaşık yüzde 1'inde mevcut olabilir. Mevcut olduğunda, sinir doğrudan vagus sinirinden trakeaya doğru ilerleyecektir.

SLN yaralanması, ses zayıflığı veya yorgunluğun yanı sıra hem ses kalitesinde hem de perdede değişikliklere neden olur (20).

RLN'nin yaralanması, ses telinin paramedian veya lateral pozisyona parezi veya felci ile sonuçlanabilir. Krikotiroid kası dışında gırtlağın iç kasları bozulabilir ve hastada aspirasyon riski olan yutma disfonksiyonu olabilir. RLN'nin bilateral yaralanması trakeostomi gerektirebilir.

Sinir hasarının engellenmesi için operasyon sırasında operatör, sinirlerin ve potansiyel varyasyonların tanımlanmasına yardımcı olmak için bir dizi farklı teknik kullanabilir. Bunlar arasında görsel tanıma, anatomik işaretlerin kullanımı, palpasyon ve intraoperatif sinir monitörizasyonu yer almaktadır.

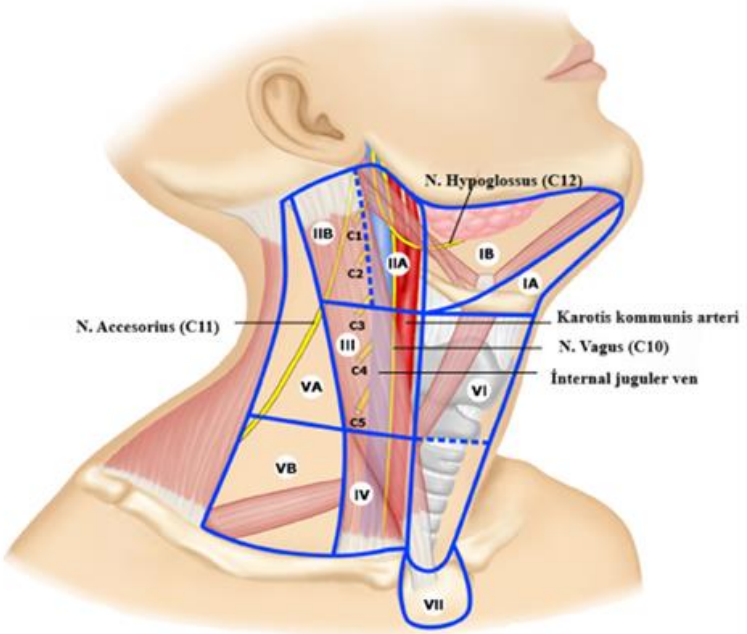
Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

Boyun, lenfatik drenaj paternlerine göre bölmelere ayrılır (Şekil 2). Santral bölge (seviye VI), tiroid bezi için birincil lenfatik drenaj bölgesidir. Santral bölge, üst kısımda hyoid kemik, lateral olarak ortak karotis arterler ve alt kısımda suprasternal çentik ile sınırlıdır(21).

Lateral boyun, seviye II'den V'e kadar olan seviyeleri içerir. Seviye II, çenenin açısı ile kafatasının tabanı arasında hyoid kemiğe kadar bulunur. Seviye III, hyoid kemikten krikoid kıkırdağa kadardır. Seviye IV, omohyoid kastan klavikulaya kadardır. Seviye V, sternokleidomastoid kas, trapez kası ve klavikula ile sınırlanan arka üçgendir. Üst mediastinal düğümler seviye VII düğümlerdir (Şekil 2).

Paratiroid Bezleri

Paratiroid bezleri, tiroid bezi ile yakın komşulukta olmakla birlikte tiroid bezinden bağımsız olarak işlev görürler. Üst ve alt paratiroid bezlerinin tanımlanması, cerrahın, üst paratiroid bezinin önünde ve alt paratiroid bezinin arkasında yer alan tekrarlayan laringeal sinirin (RLN) seyrini tanımlamasına olanak tanır.



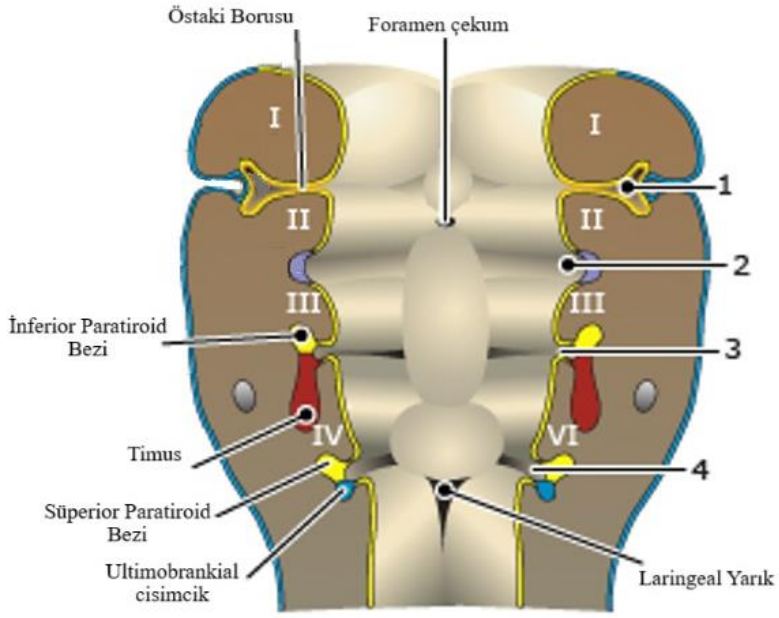
Şekil 2: Boyun Lenf Nodu İstasyonları

TİROİD EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid gelişimi gebeliğin üçüncü haftasından itibaren tespit edilebilir. Tiroid esas olarak endodermden köken alır. Dördüncü faringeal poşun ventral kısmı lateral tiroid loblarına doğru gelişme gösterir. (Şekil 3).

Piramidal lob, dilin foramen çekumundan farenkse doğru inen ve tiroid isthmus'a bağlanan tiroglossal kanalın göçünden kaynaklanır (14). Tiroglossal kanal genellikle bu göçten sonra kaybolur. Ancak rezidü olarak kalırsa, hastada bir tiroglossal kanal kisti gelişebilir.

Ultimobrankial cisimler (geçici embriyonik yapılar), tiroid loblarının üst üçte birine göç eden dördüncü ve beşinci brankial poşlardan köken alan nöral krest hücrelerinden oluşur. Nöroendokrin parafoliküler hücrelerin (C hücreleri) bir süredir ultimobrankial cisimlerden türetildiği düşünülürken, bazı çalışmalar C hücrelerinin aslında endodermden türetilmiş olabileceğini öne sürmüştür (22). Kalsitonin üreten C hücreleri, tiroid kütlesinin sadece yaklaşık yüzde 0,1'ini oluşturur. Parafoliküler C hücrelerinin multisentrik hiperplazisi, medüller tiroid kanserinin öncü bir lezyonudur ve multipl endokrin neoplazi tip 2'nin (MEN2) ayırt edici bir özelliğidir.



Şekil 3: Tiroid Embriyolojisi

TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid hormonları, bebeklerde beyin gelişimi ve somatik gelişimin ve yetişkinlerde ise metabolik aktivitenin kritik belirleyicileridir; hemen hemen her organ sisteminin işlevini etkilerler. Bu işlevleri yerine getirmek için tiroid hormonları sürekli olarak vücutta mevcut olmalıdır. Dolaşımda ve tiroid bezinde büyük miktarda tiroid hormonu deposu vardır. Tiroid hormonunun biyosentezi ve sekresyonu, dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklere çok duyarlı olan düzenleyici bir mekanizma ile dar sınırlar içinde tutulmaktadır.

Tiroid hormon seviyesindeki dengesizlikler hormonun az ya da çok olmasına göre Hipotiroidizm ve Hipertiroidizm olarak adlandırılan geniş bir hastalık grubuna neden olur.

TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodülünün nodülaritesi oldukça yaygın gözlenen bir durumdur. Nodüller genellikle asemptomatik hastalarda ele gelecek boyuta gelmediği müddetçe fark edilmez. Çeşitli nedenlerle yapılmış olan görüntülemelerde fark edilebilir.

Nodülün Değerlendirilmesi

Klinik olarak tüm tiroid nodüllerinin yüzde 4 ila 6,5'i kanserleşebileceği için kanserin dışlanması amacıyla nodüllerin tetkik edilmesi gerekir. (4,5). Kanser prevalansı aşağıda belirtilen bazı gruplarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir:

- Çocuklar,
- 30 yaşın altındaki yetişkinler,
- Baş ve boyuna radyoterapi öyküsü olan hastalar,
- Ailesinde tiroid kanseri öyküsü olan hastalar.

Yapılan bazı çalışmalarda kanser prevalansının 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(4,5)

Palpe edilemeyen nodüller aynı büyüklükteki palpe edilebilir nodüllerle aynı malignite riskine sahiptir (23). Bu nedenle, tiroid nodülü olan tüm hastalarda ilk değerlendirmede aşağıdakilerin muhakkak yapılması gerekir:

- Anamnez ve fizik muayene,
- TSH ölçümü,
- Nodülaritenin varlığını doğrulamak, sonografik özellikleri değerlendirmek ve ek nodüller ve lenfadenopati varlığını değerlendirmek için ultrason çekilmesi.

Anamnez ve fizik muayene: Öykü ve fizik muayeneden nodülün kanserli olup olmadığını tahmin etmek zordur. Ancak, boyun kitlesinin hızlı büyümesi, radyoterapi öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü veya tiroid kanseri sendromları bulunması (MEN2, ailesel adenomatöz polipozis veya Cowden sendromu vs.) gibi öyküler klinisyeni alarme etmelidir.

Sabit bir sert kitlenin fizik muayene bulguları, obstrüktif semptomlar, servikal lenfadenopati veya vokal kord paralizisi kanser olasılığını düşündürmektedir.

Serum TSH: Tiroid nodülleri olan tüm hastalarda tiroid fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Serum TSH, bir tiroid nodülünde maligniteyi öngörmek için bağımsız bir risk faktörüdür. Tiroid polikliniğine başvuran 1500 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum TSH değeri ne kadar yüksek olursa malignite prevelansının o kadar yükseldiği tespit edilmiştir (24).

Tiroid ultrasonografisi: Fizik muayenede tiroid nodülü ya da nodüler guatr şüphesi olan veya diğer görüntülemelerde tesadüfen görülen nodülleri olan tüm hastalarda tiroid ultrasonu yapılmalıdır. Bilinen veya şüphelenilen tiroid nodülleri olmayan hastalarda ele gelmeyen tiroid kanserlerini saptamak için tiroid ultrasonunun bir tarama aracı olarak rutin kullanımı önerilmemektedir(7,25).

Ultrasonografi, diğer görüntüleme yöntemlerinden çok daha fazla anatomik ayrıntı sağlaması nedeni ile muhakkak yapılması gereken bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezi ve ona komşu yapılar hakkında detaylı bilgi edinmemizi sağlar(26,27).Ultrasondaki görüntü ile nodüle direkt kanser denemez. Ancak çeşitli kılavuzlarda tanımlanan bazı sonografik özellikler bize kanserden şüphelenilmesi gereken özellikleri tanımlamıştır. En çok Amerikan Tiroid Derneği'nin 2015 yılı sınıflaması (ATA 2015) ve Amerikan Radyoloji Koleji 2017 yılı Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (ACR 2017 TIRADS) kılavuzları kullanılmaktadır (Tablo 1 ve 2).

TSH seviyesi ve ultrason bulgularına göre nodüllere İİAB yapılıp yapılmayacağına karar verilir.

Eğer serum TSH konsantrasyonu normalin altındaysa, nodülün hiperfonksiyonel olma olasılığı artar bu nedenle tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Bazı otonom nodüllerden tiroid hormonu üretimi, TSH'yi sadece normal aralığın alt sınırında baskılayabilir. Sintigrafi, bu tür hastalarda, özellikle TSH seviyeleri normalin altındaysa veya İİAB sonuçları foliküler neoplazm ile uyumlu geldiğinde gerekli olabilir. TSH'si normal aralığın altında olan hastalar da hipertiroidizm için bir değerlendirme gerektirir.

Tiroid sintigrafisi: Tiroid sintigrafisi, bir nodülün fonksiyonel durumunu belirlemek için kullanılır. Hiper işlevli nodüller nadiren kanser olduğundan, radyoiyot görüntülemede aşırı işlevli bir nodül İİAB gerektirmez. Ek olarak, tiroid sintigrafisi, birden fazla tiroid nodülü olan hastalarda, hipofonksiyonel olanları seçmek için de yararlı olabilir ve bu nedenle İİAB gerektirebilir. Tiroid sintigrafisi İİAB için nodül seçmek için kullanılabilse de cerrahi rezeksiyon için hasta seçmek için kullanılmamalıdır.

Tablo 1: ATA 2015 Tiroid Nodüllerine İİAB Kılavuzu

Sonografik Patern	Ultrason Görüntüsü	Malignite Riski	Biyopsi için değerlendirme boyutu
Yüksek Şüpheli	Hipoekoik solid nodül veya kısmen kistik bir nodülün hipoekoik solid bir bileşenin olması ve şu özelliklerden biri veya daha fazlasının bulunması: -Düzensiz kenarlar (örneğin, infiltratif veya mikrolobüle), -Mikrokalsifikasyonlar, -Eninin boyundan daha uzun olması, -Kenar kalsifikasyonları ve küçük dışa taşan yumuşak doku bileşeni, -Tiroid dışına uzanım kanıtı	>70-90%	≥ 1 cm
Orta derecede şüpheli	Düz kenarlı, hipoekoik solid nodül, (mikrokalsifikasyonlar, tiroid dışına uzanım veya eninden daha uzun şekil olmadan)	10-20%	≥ 1 cm
Düşük Şüpheli	İzoekoik veya hiperekoik solid nodül, ya da eksantrik solid alanlara sahip kısmen kistik nodül, (mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar, tiroid dışına uzanım veya eninden daha uzun şekil olmaksızın)	5-10%	≥ 1,5 cm
Çok Düşük Şüpheli	Düşük, orta veya yüksek şüphe paternlerinde tanımlanan sonografik özelliklere sahip olmayan süngerimsi veya kısmen kistik nodüller.	<3%	≥ 2 cm ya da gözlem de yapılabilir.
Benign	Tamamen kistik nodüller (katı bileşen içermeyen)	<1%	Biyopsi yapılmaz

Tablo 2: ACR (2017) Tiroid Nodülleri için TIRADS Sınıflandırma Şeması ve İİAB Rehberi

Yapı		Ekojenite		Şekil		Kenar		Ekojenik Odaklar	
Kistik ya da çoğunlukla kistik	0	Anekoik	0	Eni boyundan uzun	0	Düzgün	0	Yok ya da kuyruklu yıldız artefaktı mevcut	0
Süngerimsi	0	Hiperekoik ya da izoekoik	1	Boyu eninden uzun	3	Belirsiz	0	Makrokalsifikasyonlar	1
Kistik ve solid karışık	1	Hipoekoik	2			Lobule ya da düzensiz	2	Periferik (rim) kalsifikasyonlar	2
Solid ya da çoğunlukla solid	2	Çok hipoekoik	3			Ekstratiroidal uzanım mevcut	3	Mikrokalsifikasyonlar	3

	Puan	Malignite Riski (%)	Biyopsi Sınırı (mm)
TR1	0	0,3	Gerekli değil
TR2	2	1,5	Gerekli değil
TR3	3	4,8	25
TR4	4-6	9,1	15
TR5	>7	35	10

Radyonüklid taraması hamilelik sırasında kontrendikedir. Bir kadın emziriyorsa, radyonüklid taraması yapılırsa emzirme askıya alınmalıdır. Emzirmenin kesilmesi gereken süre, hangi izotopun kullanıldığına bağlı olarak değişir. Sintigrafi için genellikle iyot (genellikle 123-I) veya teknesyum-99m perteknetat radyoizotoplarından birini kullanılır(28).

Eğer serum TSH konsantrasyonu normal veya yüksekse ve nodül örnekleme için sonografik kriterleri karşılıyorsa (Tablo 1 ve 2), tiroid nodülünün değerlendirilmesinde bir sonraki adım ultrason kılavuzluğunda bir İİAB yapılmasıdır. İİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve cerrahi rezeksiyon gerektiren hastaların belirlenmesinde en doğru yöntemdir (7,29). İİAB, tanısal doğruluğun artmasına, ameliyat sırasında daha yüksek malignite verimine ve önemli maliyet

düşüşlerine neden olmuştur (29). İİAB için sonografik kriterlere uymayan nodüller izlenmelidir.

Eğer serum TSH konsantrasyonu yüksek ise hastalar hipotiroidizm için bir değerlendirme gerektirir.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Ultrasonografide şüpheli nodüllerin varlığı malignite açısından daha değerli olduğundan İİAB için nodülün boyutundan ziyade ultrasonografik özellikler daha anlamlıdır. (30).

Tiroid nodüllerini malignite olasılığı açısından kategorize etmek ve biyopsi için nodül seçmek için kullanılan çeşitli yaklaşımlar vardır. Amerikan Radyoloji Koleji, İİAB için nodül seçimi için TIRADS'ı önermiştir (Tablo 2)(31). Avrupa, Güney Kore ve Çin'de (TIRADS) benzer, ancak aynı olmayan sistemler önerilmiştir (32,33). ACR-TIRADS, 2015 ATA kılavuzları tarafından benimsenen yaklaşımdan daha seçicidir (Tablo 1) (7,34). Ayrıca ATA kriterlerine göre daha detaylıdır. TIRADS ile şüpheli sonografik özelliklere puan verilir ve nodüller toplam puanlara göre TR1 ile 5 arasında kategorize edilir. Kategori 3, 4 veya 5 nodüller, nodüllerin boyutu sırasıyla 25, 15 veya 10 mm ise biyopsi adayı olarak kabul edilir. Tiroid nodüllerinin İİAB'si için bu boyut eşdeğerleri, TR3 ve TR4 nodülleri için ATA tarafından önerilenlerden daha yüksektir (Tablo 2) (31).

ATA kılavuzu ile ACR-TIRADS'ı karşılaştıran 12 çalışma ve 18.750 nodülün meta-analizinde ACR-TRADS'ın 2015 ATA kılavuzundan daha üstün olduğu görülmüştür(35). Ancak ultrasonografinin radyolog bağımlı olması sınıflamaların duyarlılık ve özgüllüğünü etkilemektedir.

Birçok papiller mikrokarsinomda aktif sürveyans güvenli kabul edildiğinden genellikle 1 cm altındaki nodüllere şüpheli olsa bile biyopsi yapılması önerilmez. Ancak aşağıda belirtilen özelliklerin olması durumunda nodül boyutu fark etmeksizin biyopsi yapılması önerilir;

- RLN veya trakeaya komşu subkapsüler bölgeler,
- Ekstratiroidal uzanım olması,
- Rim kalsifikasyonları yoluyla çevre dokuya uzanım mevcut olması,
- Sonografik olarak anormal servikal lenf düğümleri ile ilişkili olması.

İİAB, solid ve hipoekoik nodüllerde ≥1,5 cm ise yapılmalıdır. Aşağıdaki şüpheli sonografik özelliklerden birine sahip olan ≥1 ila 1,5 cm arasındaki katı ve hipoekoik nodüllerde de İİAB yapılmalıdır:

- Düzensiz kenar boşlukları (≥1,5 cm),
- Mikrokalsifikasyonlar (≥1 cm),
- Eni boyundan uzun olan nodül (≥1 cm),
- Makrokalsifikasyonlar (≥1,5 cm),
- Periferik (kenar) kalsifikasyonlar (≥1,5 cm),
- Yukarıdakilerin herhangi bir kombinasyonunda (≥1 cm).

Tiroid kanseri riskinin düşük olduğunu düşündüren sonografik görünüme sahip nodüller (izoekoik, hiperekoik veya solid komponentinde şüpheli özellikler olmaksızın kısmen kistik) ≥2,5 cm ise biyopsi yapılabilir. Bu kriterler hem ele gelen hem de gelmeyen nodüller için geçerlidir(36).

Nodül hacminin yüzde 50'sinden fazlasında çoklu mikrokistik bileşenlerin bir araya gelmesi olarak tanımlanan süngerimsi nodüller, boyuttan bağımsız olarak İİAB gerektirmez (tahmini malignite riski yüzde 3'ün altında).

Tamamen kistik nodüller biyopsi gerektirmez. Ancak tiroid kanserleri kistik de olabilir. Kistik nodüldeki mural dokuda şüpheli ultrason özelliklerinin varlığı, tek başına nodül boyutuna göre maligniteyi daha fazla öngörmektedir. Tiroid nodülüne biyopsi yapma kararı, solid komponentin ultrasonografik özellikleri ile nodül boyutunun bir kombinasyonuna dayanmalıdır

Büyük nodülleri (>4 cm) olan hastalarda, nodül içindeki birkaç bölgeye yönelik ultrason eşliğinde İİAB, yanlış negatif biyopsi riskini azaltabilir.

Birden fazla nodülü olan hastalar, tek bir nodülü olanlarla aynı malignite riskine sahiptir, ancak birden fazla nodülü olan bir hastada her bir nodülündeki kanser riski, sadece bir nodülü olan bir hastanın nodülündeki kanser riskinden daha düşüktür(27,30). Bu nedenle, İİAB ihtiyacını belirlemek için her nodülün sonografik özellikleri bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Birden fazla birleştirici nodül varsa ve hiçbiri şüpheli sonografik özellik göstermiyorsa, en büyük nodüle İİAB yapılması mantıklıdır (7). Biyopsi yapılmayan nodüller periyodik ultrasonografi ile izlenmelidir.

İİAB için sonografik kriterlere uymayan nodüller izlenmelidir. Değerlendirme sıklığı nodüllerin sonografik özelliklerine bağlıdır (37). Periyodik ultrasonografi şu sıklıklarla önerilmektedir:

- Şüpheli özelliklere sahip santimetre altı nodüller için 6 ila 12 ay,
- Ultrasonda düşük ila orta şüphe olan nodüller için 12 ila 24 ay,
- Çok düşük riskli nodüller için 2 ila 3 yıl.

Daha sonraki ultrasonlar, stabiliteye bağlı olarak zaman içinde artan aralıklarla elde edilebilir. Anlamlı derecede büyüyen nodüller İİAB açısından değerlendirilmelidir. ≥1 ila 2,5 cm'ye kadar büyüyen santimetre altı nodüller, boyutlarına ve ultrason özelliklerine bağlı olarak biyopsi gerektirir (Tablo 1 ve 2).

Nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda serum kalsitoninin rutin ölçümü tartışmalıdır (38). Çeşitli raporlar, medüller tiroid kanseri (MTC) olanları daha erken evrede belirlemek ve sağkalımı iyileştirmek için nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda serum kalsitoninin rutin olarak ölçülmesi gerektiğini önermiştir (39–41). Ancak bu konuda tartışmalar devam etmektedir.

Serum antitiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının ve tiroglobulinin rutin ölçümü gerekli değildir.

Tiroid Nodüllerinin Tedavisi

Tiroid nodülleri olan hastalar için en uygun tedavi, bulunan lezyona ve işlev görüp görmediğine göre değişir.

İİAB sitolojisi: İİAB sonuçları günümüzde Bethesda Sınıflamasına göre tanı kategorilerine ayrılmıştır(6) (Tablo 3).

Tablo 3: Bethesda Sınıflaması

Bethesda Sınıfı	Tanısal Kategori	Malignite Riski
I	Nondiyagnostik	%12
II	Benign	%2
III	Önemi Belirsiz Atipi	%16
IV	Foliküler Neoplazi	%23
V	Malignite Şüphesi	%65
VI	Malign	%94

Tanısal olmayan (Bethesda I): Tanısal olmayan bir biyopsi sitolojik olarak yetersizdir. Bu sonucun negatif biyopsi olarak yorumlanmaması kritik öneme sahiptir. İlk İİAB'den dört ila 6 hafta sona biyopsi tekrarlanır(42).

Sonografik olarak şüpheli özelliklere sahip daha büyük, solid nodüller için cerrahi eksizyon(43) veya daha küçük, kısmen kistik nodüller için gözlem, tekrar tekrar tanısal olmayan biyopsiler yerine daha makul seçeneklerdir. Gözlem sırasında nodülün solid bileşeninin büyümesi (ultrasonda iki boyutta yüzde >20) tespit edilirse, tanısal cerrahi de yapılabilir.

Benign nodüller (Bethesda II):Benign nodülleri olan hastalar (makrofoliküler veya adenomatoid / hiperplastik nodüller, kolloid adenomlar, nodüler guatr ve Hashimoto tiroiditi) genellikle tedavi edilmeden izlenir.

Benign tiroid nodüllerinin periyodik ultrason izlemesini, başlangıçta 12 ila 24 aylıkken, daha sonra zaman içinde artan aralıklarla takip edilebilir. Benign biyopsiye rağmen nodül ileri derecede şüpheli ultrason özellikleri gösteriyorsa 12 ay içinde İİAB tekrarlanır. Rutinde biyopsi tekrarı gerekmez. Ancak aşağıdakilerden herhangi biri olduğunda yeniden değerlendirme gerekir(7,44):

- Boyut artışı (hacimde yüzde 50'den fazla değişiklik veya nodül çapında yüzde 20'den fazla artış, iki veya daha fazla boyutta en az 2 mm'lik bir artış),
- Şüpheli ultrason özelliklerinin ortaya çıkması,
- Yeni semptomlar oluşması.

Bir nodül yeniden aspire edilirse ve ikinci sitoloji de iyi huylu ise, bu nodülün olası malignite riski açısından ultrasonla değerlendirilmesi artık gerekli değildir (7,45)

Benign nodülleri izlemenin amacı, potansiyel olarak yanlış iyi huylu bir nodülü gösteren nodüler büyümeyi tanımlamaktır. Bununla birlikte, iyi huylu bir yorumun yanlış negatif oranı düşüktür (yüzde 0 ila 10)(44,46,47). Klinik olarak değişmeyen tiroid nodüllerinin yeniden aspirasyonu gerekmez, çünkü rutin tekrar biyopsilerde malignite tespiti nadirdir (48).

Ultrason görüntüleme sıklığı ile ilgili az sayıda çalışma olduğu için ultrason izleme için uygun aralık belirsizdir. Ortalama 8,5 yıl boyunca takip edilen sitolojik olarak iyi huylu nodülü olan 1369 hastanın retrospektif bir kohort çalışmasında, tiroid hastalığına veya tiroid kanserine atfedilebilecek herhangi bir ölüm olmamıştır (49).

Semptomatik veya kozmetik olarak rahatsız edici iyi huylu nodüller için ameliyat önerilse de cerrahi dışı tedaviler (radyofrekans ablasyonu, lazer ablasyonu, mikrodalga ablasyonu, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason gibi) ile de tedavi edilebilir. Ancak bu tedaviler iki adet iyi huylu İİAB sonucu veya bir iyi huylu İİAB sonucu ve ultrasonda süngerimsi veya ağırlıklı olarak kistik bir görünüm ile doğrulanmış olan nodüllere önerilir (50).

Belirsiz sitoloji (Bethesda III ve IV):Sitolojik sonuçlar belirsiz öneme sahip atipi (AUS) veya foliküler neoplazm gösterdiğinde, sonuçlar genellikle belirsiz olarak adlandırılır. Moleküler belirteçlerin uygulanması da dahil olmak üzere belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin değerlendirilmesi ve yönetimi ayrı ayrı gözden geçirilir.

Malignite için şüpheli (Bethesda V):Bu kategori, papiller tiroid kanseri (PTC) veya diğer maligniteleri düşündüren ancak kesin olmayan bazı özelliklere sahip lezyonları içerir. Bu kategorideki nodüllerin malignite riski yüzde 67 ila 83 arasındadır. Bu kategorideki hastalar ameliyata yönlendirilmelidir. Bu kategori için moleküler belirteçler kullanılması önerilmez. Bununla birlikte, hastaya lobektomi veya total tiroidektomi yapılması açısından kararsız kalındığında mutasyon analizinin sonuçları yardımcı olabilir.

Malign (Bethesda VI):Malign kategorisi papiller kanser, medüller tiroid kanseri (MTC), tiroid lenfoma, anaplastik kanser ve tiroide metastatik kanseri içerir. Sitolojide malignite tanısı konulan hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir.

Aktif sürveyans, servikal düğümlere metastaz yapmamış veya yüksek dereceli özellikleri olmayan, tiroid ile sınırlı, biyopsi ile kanıtlanmış papiller mikrokarsinomlar için, özellikle cerrahi riski yüksek komorbiditeleri olan hastalar için cerrahiye bir alternatiftir(37,51).

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

Diferansiye tiroid kanserleri tiroid bezinin foliküler hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. WHO foliküler hücre kaynaklı neoplazmları histolojik mimariye, sitolojik özelliklere, moleküler profil paternlerine ve agresif davranış potansiyeline göre aşağıdaki şekilde belirtildiği gibi 3 gruba ayırmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Foliküler Kökenli Tiroid Neoplazmları

Benign Tümörler
• Tiroid foliküler nodüler hastalığı
• Foliküler tiroid adenomu
• Papiller yapılı foliküler tiroid adenomu
• Tiroidin onkositik adenomu
Düşük Riskli Neoplazmlar
• Papiller benzeri çekirdek özelliklere sahip invazif olmayan foliküler tiroid neoplazmı
• Belirsiz malign potansiyele sahip tiroid tümörleri
• Hyalinizan trabeküler tümör
Malign Neoplazmlar
• Foliküler tiroid karsinomu
• Papiller tiroid karsinomunun invaziv kapsüllü foliküler alt tipi
• Papiller tiroid karsinomu
• Tiroidin onkositik karsinomu
• Yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-anaplastik tiroid karsinomu
• Anaplastik tiroid karsinomu

İyi diferansiye kanserler; papiller kanser, foliküler kanser, papiller tiroid kanserinin invaziv enkapsüle foliküler alt tipi, onkositik kanseri içerir. Bu tümörlere sahip hastalar, çok sayıda biyolojik farklılığa rağmen genellikle benzer şekilde tedavi edilir. Bu dört iyi farklılaşmış kanser kategorisinin her biri, belirli alt tiplere ayrılabilir. Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı anaplastik olmayan tiroid karsinomu, iyi diferansiye tiroid kanserleri ile anaplastik tiroid kanseri arasında orta düzeyde bir prognoza sahip bir grup tiroid kanserini tanımlar.

Bir lezyonu kötü diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırmak için, tümörlerin ayrıca kapsül invazyonu, vasküler invazyon, ekstratiroidal ekstansiyon veya çevre tiroid parankimine invazyon gibi invaziv özellikler göstermesi gerekir.

Anaplastik kanser, çoğunlukla diferansiye tiroid kanserlerinden farklılaştığı düşünülen ancak daha agresif seyreden tiroid kanserleridir.

Tiroidin diğer malign hastalıkları arasında medüller tiroid kanseri ve primer tiroid lenfoması bulunur. Ancak bunların hiçbiri tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklanmaz.

Tiroide metastaz yapan kanserler arasında meme, kolon, böbrek kanseri ve melanoma bulunur.

Papiller Tiroid Kanseri

Kanser patogenezi: Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağındaki proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar veya yeniden düzenlemeler, diferansiye tiroid kanserinin gelişimi ve ilerlemesi için kritik öneme sahiptir (52). BRAF V600E gen aktive edici mutasyonu en yaygın olanıdır (yüzde 60), bunu RAS gen mutasyonları (yüzde 15) izler.

Risk Faktörleri ve Klinik Özellikler kısmı Tiroid Nodüllerine Yaklaşım başlığı altında belirtilmiş olup tekrar burada bahsedilmeyecektir. (Bkz. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım)

Papiller tiroid kanseri alt tipleri: Papiller tiroid kanserinin histolojik görünüm, moleküler profil ve sıklıkla biyolojik davranış açısından farklılık gösteren birden fazla alt tipi vardır. Papiller tiroid kanseri sıklıkla multifokal olabilir.

Uzun hücre (Tall Cell) alt tipi ve Çivili (Hobnail) alt tipi diğerlerine göre daha agresif seyreder(53). Bu tümörler papiller kanserlerin yaklaşık yüzde 1'ini oluşturur ve tipik olarak *BRAF* V600E mutasyonu ile ilişkilidir. Primer tümörler büyük olma eğilimindedir, genellikle invazivdirler ve birçok hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastaz vardır (54). Çoğu hastada ilk tedaviden sonra hastalık kanıtı vardır ve beş yıllık mortalite oranı klasik papiller kanserli hastalardan daha yüksektir.

Lenf nodu tutulumu: Cerrahi örneklerin yüzde 5 ila 35'inde tiroid kapsülünün veya bir lenf nodu kapsülünün çevredeki yumuşak dokuya invazyonu bildirilirken, vasküler invazyon sadece yaklaşık yüzde 5 ila 10'unda görülür.

Metastaz: Hastaların yüzde 2 ila 10'unda tanı anında boynun ötesinde metastaz vardır (1). Bu hastaların üçte ikisinde pulmoner ve dörtte birinde iskelet metastazı vardır. Daha nadir metastaz bölgeleri beyin, böbrekler, karaciğer ve adrenallerdir.

Büyüme paterni: Papiller kanserin büyüme paterni ve biyolojik davranışı değişkendir. Spektrumun bir ucunda, <1 cm çapında bir tümör olarak tanımlanan yaygın mikrokarsinom bulunur. Bu mikrokarsinomlar otopside tiroid bezlerinin yüzde 15 ila 30'unda bulunur. Bu yüksek sıklık, klinik olarak saptanan papiller kanserin

nadirliği ile birleştiğinde, bir tiroidektomi örneğinde tek bir mikrokarsinom odağının varlığının, klinik önemi olmayan tesadüfi bir bulgu olabileceğini düşündürmektedir. Spektrumun diğer ucunda ise tanı anında kaydedilen uzak metastazları olan büyük, lokal olarak invaziv bir kanser bulunur. Bu tümörlerin intratiroidal lenfatik kanallardan metastaz yapma ve multifokal tümörler oluşturma veya bölgesel lenf nodlarını tutma olasılığı mikrokarsinomdan çok daha fazladır.

Prognostik özellikler: Papiller kanserli hastaların çoğu hastalıklarından ölmez. Örnek olarak, medyan takibi 16 yıl olan bir dizi hastada, başvuru sırasında metastazı olmayan hastalarda kansere bağlı mortalite sadece yüzde 6 idi(55).

Tiroid kanserinden ölme riski en yüksek olan hastalar, uzak metastaz veya tümörün hava yoluna, sinirlere veya boynun ana damarlarına brüt invazyonu ile başvuran yaşlı hastalardır (tanı yaşı >55 yaş) (Tablo 5 ve 6) (8). Yapısal nüks riski en yüksek olan hastalar ise ilk tedaviden sonra majör boyun yapılarına brüt invazyon, uzak metastazlar, palpe edilebilir metastatik lenf nodu metastazları, geniş mikroskobik vasküler invazyonu veya mevcut durumla uyuşmayan yüksek serum tiroglobulini olan hastalardır (Tablo 7) (56).

İlerlemiş papiller kanserlerde ilk cerrahinin kapsamı ve radyoiyot tedavisinin kullanımı daha iyi sonuçlarla ilişkilidir.

Tiroid kanseri mortalitesi ilerleyen yaşla birlikte giderek artar (57). En sık 30-50 yaş aralığında pik yapar. Büyük tümörleri olan hastalarda prognoz daha kötüdür (58).

Yumuşak doku invazyonu mevcut ise ölüm riski beş kat artar. Trakea, özofagus, RLN veya omurilik tutulumu varsa da önemli morbiditeye neden olabilir.

Uzak metastazı olan hastalarda sağkalım oranı, metastaz bölgesine bağlı olarak değişkendir. Küçük pulmoner metastazı olan ancak boyun dışında başka metastazı olmayan hastalar arasında 10 yıllık sağkalım oranı yüzde 30 ila 50'dir; Pulmoner metastazları sadece radyoiyot görüntüleme ile tespit edilen hastalarda daha da yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir (59). Tersine, beyin metastazı olan hastaların medyan sağkalımı sadece yaklaşık bir yıldır.

Geleneksel histopatolojik risk faktörlerine ek olarak, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve hatta uzak metastaz riskini tahmin etmek için spesifik

moleküler profiller (örneğin, BRAF, telomeraz ters transkriptaz [TERT]) kullanılabilir (60).

Nüks veya ölüm riskinde küçük bir artışla ilişkili diğer faktörler şunlardır (61):

- İntratiroidal tümörün multifokal olması,
- Bilateral veya mediastinal lenf nodu tutulumu,
- 10'dan fazla nodal metastaz,
- Ekstra nodal uzantılı nodal metastazlar,
- Erkek cinsiyet,
- Tiroid nodülünün saptanmasından sonra primer cerrahi tedavide bir yıldan fazla gecikme.

Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid kanseri, papiller tiroid kanserine göre daha az yaygındır. İyottan zengin beslenen bölgelerde, tüm tiroid kanserlerinin yüzde 12'si foliküler kanserler, yüzde 85'i ise papillerdir.

Foliküler tiroid kanseri, diğer tiroid kanserlerine göre daha yaşlı bir popülasyonda ortaya çıkma eğilimindedir. En yüksek insidansı 40 ila 60 yaşları arasındadır. Ayrıca foliküler tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir (1).

Dünyanın iyot fakiri olan bölgelerinde, iyot yeterli bölgelere kıyasla foliküler kanser prevalansı daha yüksektir. Yapılan bazı çalışmalarda iyot kullanımı ile birlikte foliküler tiroid kanseri sıklığının azaldığı, ancak papiller tiroid kanseri sıklığının arttığı gösterilmiştir (62).

Foliküler tiroid kanseri için risk faktörleri, diğer diferansiye tiroid kanserleri ile benzerlik gösterir.

Kanser patogenezi: RAS onkogeninin nokta mutasyonları foliküler kanserlerin yaklaşık yüzde 40'ında görülür. Ancak RAS gen mutasyonları foliküler tiroid kanserine özgü değildir, kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde de bulunabilir. Foliküler tiroid kanserindeki RAS mutasyonları, daha agresif kanserler ve daha yüksek mortalite ile ilişkili görünmektedir (63).

Papiller tiroid kanserinden farklı olarak, foliküler tiroid kanserinde nadiren RET/PTC mutasyonları veya BRAF mutasyonları görülür (64).

Foliküler kanserin kliniği diğer tiroid kanserleri ile benzer prezentasyon gösterir.

Foliküler kanseri Foliküler adenomdan ayırt edebilmek için, mikroskobik olarak tümör kapsülü yoluyla tümör yayılımının ve/veya vasküler invazyonun tanımlanması gerekir.

Daha öncesinde foliküler tiroid kanserinin bir alt grubu olarak tanımlanan tiroidin onkositik karsinomu son yapılan çalımalar ile ayrı bir tümör tipi olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak, sıklıkla foliküler tiroid kanserine benzer bir klinik tabloya ve benzer bir uzak metastaz paternine sahiptir. Foliküler kanserden farklı olarak, servikal lenf düğümlerine yayılma eğilimi daha fazladır (65). Moleküler paterni de foliküler karsinomdan farklıdır.

Lenf nodu tutulumu: Foliküler tümörler, papiller tiroid kanseri ile karşılaştırıldığında daha tipik olarak uninodülerdir. Foliküler kanserde vasküler invazyon sık görülürken, lenf düğümlerine yayılma nadirdir ve vakaların sadece yüzde 8 ila 13'ünde görülür(66).

Metastazlar: Foliküler tiroid kanseri tipik olarak hematojen yayılım yoluyla yayılır. Uzak metastazlar, foliküler kanserli hastaların yüzde 10 ila 15'inde, küçük primer tümörleri olanlarda bile görülür, ancak <2 cm büyüklüğündeki tümörler metastatik hastalıkla ilişkili değildir (58). Uzak metastazların yaygın bölgeleri kemik ve akciğer ve daha az sıklıkla beyin, karaciğer, mesane ve deridir (66).

Prognostik özellikler: Diferansiye tiroid kanserlerinin prognozu minimal kapsüler ve vasküler invazyonu olan genç hastalarda en iyisidir. Foliküler kanserin tipik olarak yaşlı hastalarda ortaya çıktığı göz önüne alındığında, papiller tiroid kanserine göre daha agresif bir klinik seyir, uzak metastazlar ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kadınlar erkeklerden daha iyi bir prognoza sahip olabilir (66).

Tablo 5: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Kanserlerinin TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)	
T Kategorisi	**T Kriteri**
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu ≤ 2 cm
T1a	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu ≤ 1 cm
T1b	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >1 cm ancak ≤ 2 cm
T2	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >2 cm ancak ≤ 4 cm
T3	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >4 cm veya sadece strap kaslara invazyon mevcut
T3a	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >4 cm
T3b	Tümör boyutu fark etmeksizin sadece strap kaslara invazyonu mevcut
T4	Strap kas invazyonu hariç Ekstratiroidal tutulum olması
T4a	Tümör boyutu fark etmeksizin cilt altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal siniri tutan ekstratiroidal invazyon mevcut
T4b	Prevertebral fasya invazyonu veya karotis arter ve mediastinal damar invazyonu mevcut
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N Kategorisi	**N Kriteri**
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N0a	Bir ya da daha fazla doğrulanmış benign lenf nodu mevcut
N0b	Bölgesel lenf nodu tutulumu ile ilgili radyolojik ya da klinik kanıt yok
N1	Lenf nodu metastazı mevcut
N1a	Santral (seviye VI veya VII) lenf nodlarında metastaz mevcut. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir.
N1b	Tek taraflı, iki taraflı ya da kontralateral lateral boyun veya retrofaringeal lenf nodlarında (seviye I,II,III,IV ve V) metastaz mevcut
Uzak Metastaz (M)	
M Kategorisi	**M Kriteri**
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 6: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Kanserlerinin TNM Sınıflaması (önceki tablonun devamı)

Prognostik evre grupları				
Diferansiye Tiroid Kanserleri				
Tanı Yaşı	**T**	**N**	**M**	**Evre**
<55 yaş	Herhangi T	Herhangi N	M0	**I**
<55 yaş	Herhangi T	Herhangi N	M1	**II**
≥55 yaş	T1	N0/NX	M0	**I**
≥55 yaş	T1	N1	M0	**II**
≥55 yaş	T2	N0/NX	M0	**I**
≥55 yaş	T2	N1	M0	**II**
≥55 yaş	T3a/T3b	Herhangi N	M0	**II**
≥55 yaş	T4a	Herhangi N	M0	**III**
≥55 yaş	T4b	Herhangi N	M0	**IVA**
≥55 yaş	Herhangi T	Herhangi N	M1	**IVB**
Anaplastik Tiroid Kanseri				
T	**N**	**M**	**Evre**	
T1-T3a	N0/NX	M0	**IVA**	
T1-T3a	N1	M0	**IVB**	
T3b	Herhangi N	M0	**IVB**	
T4	Herhangi N	M0	**IVB**	
Herhangi T	Herhangi N	M1	**IVC**	

Daha yüksek mortalite ile ilişkili diğer prognostik faktörler şunlardır:

- Uzak metastaz,
- Vasküler invazyon,
- Kapsüler uzantı,
- Yaşlı erkek hastalarda daha sık erken nüks görülür (67),
- Tiroidin onkositik karsinomu, foliküler kanserden daha kötü prognoz ile ilişkilidir.

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda cerrahi birincil tedavi şeklidir. Ameliyattan sonraki süreç deneyimli endokrinologlar tarafından yönetilmelidir.

Tablo 7: Kalıcı/Tekrarlayan Hastalık Riskini Tahmin Etmek İçin ATA Risk Sınıflandırma Sistemi

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Şu özelliklere sahip olan Papiller kanserler;	Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kanserler;	Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kanserler;
• Lokal veya uzak metastaz bulunmaması • Tüm makroskobik tümörün tamamen çıkarılmış olması • Lokal bölgede dokulara invazyon olmaması • Tümörün agresif bir histolojiye sahip olmaması • Vasküler invazyon bulunmaması • Tedavi sonrası çekilen taramada tiroid yatağı dışındaki bölgelerde I131 uptake'i bulunmaması • Klinik N0 veya en fazla 5 patolojik N1 mikrometastazın bulunması (<0,2 cm en büyük boyutta)	• Mikroskobik invazyonun peritiroidal yumuşak dokulara ulaşması • Servikal lenf nodu metastazları veya tiroid kalıntısı ablasyonu sonrası yapılan tedavi sonrası taramada boyundaki I131 tutulumlu metastatik odakların görülmesi • Agresif histolojiye veya vasküler invazyona sahip tümör • Klinik N1 veya Patolojik N1 (Tüm lenf nodlarının < 3 cm olması koşulu ile 5'ten fazla lenf nodu)	• Makroskobik tümör invazyonu • Kısmi tümör rezeksiyonu ve belirgin rezidüel hastalık • Uzak metastazlar • Ameliyat sonrası serum tiroglobulininin uzak metastazları düşündürmesi • Herhangi bir metastatik lenf nodunun en büyük boyutunun >3 cm olduğu Patoloji N1 • Geniş vasküler invazyonlu (>4 odak) foliküler tiroid kanseri
Papiller tiroid kanserinin intratiroidal, kapsüllenmiş foliküler varyantı		
İntratiroidal, kapsüler invazyonlu ve minimal (<4 odak) vasküler invazyonlu iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri		
Papiller mikrokanser, unifokal veya multifokal, BRAF V600E mutasyonunu içerenler dahil		

Cerrahi prosedürü planlamak için tüm hastalara merkezi ve lateral boyun lenf düğümlerinin ameliyat öncesi ultrason değerlendirmesi yapılmalıdır. Lokal ileri evre hastalığı ile başvuran hastalarda rutin preoperatif boyun ultrasonu dışında ek görüntülemeler de yapılmalıdır.

Postoperatif tedavi, tiroid hormonu baskılayıcı tedavi (çoğu hastada) ve radyoiyot (yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli hastalarda) ile tedaviyi içerir. Postoperatif tedavi nüks/persistan hastalık riskine bağlıdır (Tablo 7).

Foliküler tiroid kanseri için daha az yaygın olan diğer tedavi yöntemleri arasında eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) ve kemoterapi yer alır.(68) EBRT tipik olarak, iyot almayan veya radyoiyot tedavisine dirençli olan, rezeke edilemeyen metastatik hastalığı olan yaşlı hastalar için ayrılmıştır. Kemik lezyonları ve omurilik basısı için ağrının giderilmesi de EBRT ihtiyacını gösterebilir.

Radyoiyot, TSH baskılayıcı tiroid hormon tedavisi ve eksternal radyoterapiye rağmen devam eden metastatik diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda tedavi seçenekleri arasında gözlem, öncelikle anjiyogenezi hedefleyen kinaz inhibitörleri ve geleneksel sitotoksik kemoterapi yer alır.

Tiroidektomiye yaklaşım: İki potansiyel cerrahi yaklaşım vardır: total tiroidektomi veya lobektomi ve istmusektomi. Üçüncü bir seçenek olan subtotal tiroidektomi yetersiz bir prosedür olarak kabul edilir ve önerilmez.

Total tiroidektomi RLN, SLN ve paratiroid bezlerine giden vasküler yapıları koruyarak yapılan tüm tiroid dokusunu çıkarmayı hedefleyen operasyonu tanımlar.

Tek taraflı lobektomi ve istmusektomi, boynun karşı tarafına girmeden tüm lobun ve isthmusun çıkarılmasını içerir.

Cerrahi, diferansiye tiroid kanseri olan hastalar için birincil tedavi şeklidir. Hipoparatiroidizm ve RLN yaralanması riskini en aza indirmek için ameliyat deneyimli bir tiroid cerrahı tarafından yapılmalıdır. Bir çalışmada, yılda en az 25 tiroidektomi yapan cerrahların komplikasyonlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Hastaya hangi tedavi şeklinin uygulanacağı hastalığın derecesine, hastanın yaşına ve tercihlerine ve komorbid durumların varlığına bağlıdır.

Ekstratiroidal uzantı olmaması, metastaz olmaması halinde;

- Tümör ≤1 cm ise kontralateral lobun çıkarılması için açık endikasyonlar olmadıkça tiroid lobektomisi tercih edilen yaklaşımdır (örneğin, kontralateral lobda klinik olarak belirgin tiroid kanseri, önceki çocukluk çağı baş ve boyun radyasyonu öyküsü, güçlü aile tiroid kanseri öyküsü veya takibi zorlaştıracak görüntüleme anormallikleri).
- Tümör >1 ila ≤4 cm ise ilk cerrahi prosedür total tiroidektomi veya tiroid lobektomi olabilir. Total tiroidektomi hastanın tercihine, karşı lobda ultrasonografik anormalliklerin varlığına veya tedavi ekibinin radyoiyot tedavisinin adjuvan tedavi olarak veya takibi kolaylaştırmak için yararlı olabileceğine karar vermesine göre seçilir.
- Tümör >4 cm ise total tiroidektomi önerilir. Çünkü servikal lenf nodu tutulumu veya ekstratiroidal uzantı olmaksızın >4 cm'lik papiller tiroid kanseri olması nadirdir.

Düşük riskli hastalığı olan uygun seçilmiş hastalarda, düşük mortalite, düşük nüks oranları ve daha düşük cerrahi komplikasyon oranları gösteren geniş verilere dayanarak lobektomi, total tiroidektomiye kabul edilebilir bir alternatif olarak yer almaktadır. (7,69). Tiroid lobektomi ile tedavi edilen hastalarda lokorejyonel nüks riski biraz daha yüksek olmasına rağmen, bu nüksler hastalık tespiti anında ek cerrahi ile etkin bir şekilde tedavi edilir.

Ekstratiroidal uzanım ve/veya metastaz olan herhangi bir tümör boyutundaki hastalara total tiroidektomi yapılmalıdır (7,70).

Çocukluk çağı baş ve boyun radyasyonu öyküsü olan herhangi bir tümör boyutu olan hastalara total tiroidektomi, yapılmalıdır. Bu hastalarda tümör nüks oranı fazladır (71).

Multifokal papiller mikrokarsinom (beşten az odak) olan hastalarda tek taraflı lobektomi ve istmusektomi, uygun bir prosedürdür.

Multifokal papiller mikrokarsinom (beşten fazla odak) total tiroidektomi önerilir(72).

İlk prosedürü lobektomi olan ve patolojide beşten fazla odak içeren multifokal papiller mikrokarsinom görülen hastalarda, özellikle odaklar 8 ila 9 mm aralığındaysa, hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılması önerilir.

Belirsiz veya şüpheli tiroid nodülleri olan hastalarda, mutasyon testi nodülün iyi huylu olabileceğini göstermedikçe genellikle lobektomi ve isthmusektomi yapılır. Bu hastaların yüzde 60'ının iyi huylu bir hastalığı olduğu kanıtlanabileceğinden, total tiroidektomi genellikle ilk prosedür olarak gerekli değildir.

Sitolojik olarak şüpheli bir nodülü (Bethesda V) olan hastalar için, lobektomi ve total tiroidektomi arasındaki seçim daha az belirgindir, çünkü özellikle mutasyon testi pozitifse, malignite riski yüzde 80'i aşabilir.

Tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonları şunlardır;

- Kötü diferansiye yüksek dereceli karsinom,
- Lenfatik invazyon,
- Vasküler invazyon,
- Multifokal hastalık >1 cm olması.

Lenf nodu diseksiyonuna yaklaşım: Diferansiye tiroid kanseri için boyun diseksiyonu, klinik muayene veya ultrason değerlendirmesine dayalı olarak nodal hastalık tespit edildiğinde veya şüphelenildiğinde terapötik bir prosedür olarak yapılmalıdır.

Tiroid kanserli hastalarda profilaktik santral boyun diseksiyonu (seviye VI) tartışmalıdır. Küçük, noninvaziv papiller ve çoğu foliküler kanser için gerekli değildir. Bununla birlikte, ileri derecede primer tümörü olan (>4 cm ve/veya ekstratiroidal invazyonu olan), klinik olarak lateral lenf nodu tutulan hastalarda veya bilgi daha ileri tedavinin planlanmasına katkıda bulunacaksa profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir.

Klinik olarak kanıtlanmış santral ya da lateral lenf nodu metastazı var ise hastalarda artmış boyunda nüks ve mortalite artışı nedeni ile terapötik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır(55). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve ATA kılavuzları sadece gross pozitif metastaz varlığında santral ve/veya lateral boyun diseksiyonunu önermektedir (7).

Ameliyat sırasında lenf bezleri kontrol edilmeli ve kanser içerdiğinden şüphelenilen herhangi birinden biyopsi yapılmalıdır.

Santral kompartmandaki nodların (seviye VI) kanser içerdiği tespit edilirse, bu kompartmandaki tüm lenfatik ve çevre dokuların diseksiyonu yapılmalıdır (Şekil 2).

Üst, orta veya alt juguler noguler nodal gruplardaki (seviye II, III, IV) herhangi bir nodun kanser içerdiği tespit edilirse, juguler ve karotis damarlar boyunca nodal dokunun tam diseksiyonu yapılmalıdır. İç juguler ven, spinal aksesuar sinir ve sternokleidomastoid kasın çıkarılması ile yapılan radikal diseksiyon nadiren gereklidir.

Preoperatif servikal ultrason, primer tümörleri <1 cm çapında olan hastalar da dahil olmak üzere, papiller kanserli hastaların yüzde 20'sine kadar klinik olarak ele gelmeyen, metastatik düğümleri tespit edebilir(73,74). Ultrason ile tespit edilebilen metastaz içeren lateral kompartman düğümleri, kısaltılmış nükssüz sağkalım ile ilişkilendirimiştir. (74).

İlerlemiş primer tümörler (>4 cm ve/veya ekstratiroidal invazyonlu olanlar) için ATA kılavuzları profilaktik santral diseksiyonu önermektedir(7).

Papiller kanserin mikroskobik bölgesel lenf nodu metastazları hastaların yüzde 80'inde görülür. Bununla birlikte, sadece yaklaşık yüzde 35'inde ilk ameliyat sırasında tespit edilen servikal veya mediastinal düğüm metastazı vardır. Mikroskobik nodal hastalık nadiren klinik öneme sahip olduğundan veya müteakip radyoiyot uygulaması bu gizli odakları ablasyon ettiğinden ve gözlemsel çalışmalar lokorejyonel nüks oranlarını azaltmada net bir fayda göstermediğinden, birçok yazar cerrahi sırasında klinik olarak tanımlanamayan mikroskobik lenf nodu metastazlarının profilaktik boyun diseksiyonunun uzun vadeli sonuçları iyileştiremeyebileceğini ve hastaları yarardan çok riske maruz bırakabileceğini savunmaktadır (75).

Primer tümör veya lokal ve bölgesel metastazlar boyun strap kaslarını, trakeayı, RLN'leri, farinks, özofagus, torasik kanal veya karotis kılıfını invaze edebilir. Laringoskopi ve semptom kılavuzluğunda görüntüleme çalışmaları da dahil olmak üzere dikkatli preoperatif ve intraoperatif değerlendirme esastır (76).

Tek taraflı laringeal kıkırdak invazyonu için dikey hemilarenjektomi veya subglottik invazyon için çevresel trakeal rezeksiyon gibi konservatif prosedürler fonksiyonun korunmasına izin verebilir (77). Bununla birlikte, geniş intraluminal invazyon bazen total larenjektomi gerektirebilir. Normal organ fonksiyonunu korumaya çalışmak önemli olmakla birlikte, mümkünse tüm görünür tümörlerin brüt rezeksiyonu cerrahi müdahalenin amacı olmalıdır.

Cerrahi komplikasyonlar: En yaygın metabolik komplikasyon hipoparatiroidizm, laringeal sinir hasarı da en yaygın anatomik komplikasyondur. Her iki komplikasyon da en fazla lenf nodu diseksiyonlu total tiroidektomi sonrası ortaya çıkmaktadır(78).

Hipoparatiroidizm; total veya totale yakın tiroidektominin en sık görülen komplikasyonudur. Geçici hipoparatiroidizm, tiroid kanseri ameliyatı sonrası hastaların yüzde 20'sinde görülür ve kalıcı hipoparatiroidizm, total tiroidektomi sonrası hastaların yüzde 0,8 ila 3'ünde görülür (79).

Akut hipokalseminin ayırt edici özelliği, nöromüsküler irritabilite ile karakterize edilen tetanidir. Tetani semptomları hafif (peri-oral uyuşukluk, el ve ayak parestezileri, kas krampları) veya şiddetli (karpopedal spazm, laringospazm ve şiddetli tetanide meydana gelen genelleştirilmiş tonik kas kasılmalarından ayırt edilmesi gereken fokal veya jeneralize nöbetler) olabilir. Chvostek ve Trousseau'nun belirtileri, hipokalsemiye bağlı nöromüsküler irritabilitenin göstergesidir.

Postoperatif bir komplikasyon olarak, RLN'nin tek taraflı parezisi hastaların yaklaşık yüzde 3,9'unda ve yüzde 0,2'sinde bilateral olarak bildirilmiştir. 6 ay sonrasındaki takiplerde ise bu oran sadece yüzde 1 olarak görülmüş, bu da yaralanmaların çoğunun geçici olduğunu düşündürmüştür (80).

SLN'nin yaralanması, ses zayıflığı veya yorgunluğun yanı sıra hem ses kalitesinde hem de perdede değişikliklere neden olur. RLN'nin yaralanması, gerçek ses telinin paramedian veya lateral pozisyona parezi veya felci ile sonuçlanabilir.

Ameliyat sonrası tiroid hormon tedavisi: Tiroid lobektomi ve istmusektomi sonrası düşük ve orta riskli hastalara, ameliyat sonrası replasman tedavisine başlanması önerilmemektedir (81) (Tablo 7). Bunun yerine, ameliyattan altı hafta sonra serum TSH ölçülür sonucuna ve postoperatif hastalık durumuna göre tedavi başlanır. Lobektomiyi takiben, 0.5 ila 3 mU/L arasında bir TSH kabul edilebilir.

Total tiroidektomi sonrası ATA risk skorlamasına göre (Tablo 7) radyoiyot taraması veya ablasyona ihtiyaç duyma olasılığı düşük olan düşük ve orta riskli hastalarda, levotiroksin (genellikle günde 1.6 ila 2 mcg / kg) ameliyat sonrası hemen başlatılabilir.

Radyoiyot taraması ve ablasyon yapılması muhtemel orta ve yüksek riskli hastalarda rekombinant insan TSH (rhTSH) ile levotiroksin postoperatif uygun dozlarda başlanabilir.

Tiroid hormonu çekilmesi kullanılarak radyoiyot taraması ve ablasyon yapılacak hastalar için, ameliyat sonrası günde iki kez T3, 25 mcg ile kısa süreli tiroid hormon replasmanı başlatılabilir. İki ila üç hafta sonra, T3 kesilir ve hastanın serum TSH konsantrasyonu 25 ila 30 mU / L'nin üzerine çıktığında görüntüleme yapılır.

Başka bir alternatif, hastanın serum TSH konsantrasyonu 30 mU / L'nin üzerine çıkana kadar herhangi bir tiroid hormon tedavisini durdurmaktır.

Ameliyat sonrası değerlendirme: Postoperatif hastalık durumunu daha iyi tanımlamak için tipik olarak tiroidektomi veya lobektomiden yaklaşık dört ila altı hafta sonra uyarılmamış serum tiroglobulin (Tg) ve Tg antikor (Anti-Tg) seviyelerine bakılır. Tg değeri total tiroidektomi sonrası <5 ng/mL, lobektomi sonrası <30 ng/mL olmaz ise cerrahinin yeniden değerlendirilmesine (genellikle boyun ultrasonografisi ile) ve kalıcı metastatik hastalık olasılığının değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Kalıntı ablasyonu, adjuvan radyoiyot tedavisi veya metastatik tiroid kanserinin radyoiyot tedavisi öncesi kalıcı hastalığın lokalizasyonu için tanısal tüm vücut taramaları günümüzde pek tercih edilmemektedir.

Her olgunun klinikopatolojik özellikleri prognostik bilgi sağlamak için önemlidir. Hastaların mortalite riskini tahmin etmek amacıyla Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)'nin hazırladığı Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evrelemesi (Tablo 5 ve 6) ve nüks riskini tahmin etmek için ATA risk sınıflama sistemini kullanıyoruz (Tablo 7)(7).

Postoperatif tedavi persistan/rekürren hastalık riskine bağlıdır (Tablo 7). Çoğu hasta için tiroid hormonu baskılayıcı tedavi yeterli iken, radyoiyot tedavisi yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli hastalar için ayrılmıştır.

ATA düşük risk ve saptanabilir serum Tg seviyeleri olan tiroidektomi ile tedavi edilen düşük riskli hastalar için, başlangıç TSH hedefi 0.1 ve 0.5 mU / L'dir.

Saptanamayan serum Tg seviyeleri olan ATA düşük riskli hastalar için , TSH referans aralığının orta ila alt yarısında (0.5 ila 3.0 mU / L) tutulabilir.

Lobektomi yapılan hastalarda, hasta TSH'ını hedef aralıkta tutabiliyorsa (normalin alt sınırı 3 mU / L'ye kadar) tiroid hormonu tedavisi gereksiz olabilir.

ATA orta risk olan hastalar için, ilk serum TSH hedefi 0.1 ve 0.5 mU / L'dir.

ATA yüksek risk olan hastalar için, serum TSH başlangıçta < 0.1 mU / L olmalıdır.

Aşırı levotiroksin tedavisi, kemik kaybının hızlanma potansiyeli, atriyal fibrilasyon, kardiyak disfonksiyon ve bilişsel gerileme dahil olmak üzere çeşitli yan etkileri olması nedeni ile hastalığın derecesine ve tekrarlama olasılığına göre uyarlanması önemlidir(82).

Radyoiyot tedavisi, diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda tiroidektomi sonrası rezidüel normal tiroid dokusunu ablate etmek (kalıntı ablasyon), subklinik mikrometastatik hastalığın adjuvan tedavisini sağlamak ve/veya klinik olarak görünür rezidüel veya metastatik tiroid kanserinin tedavisini sağlamak için uygulanır.

EBRT, makroskopik olarak tam cerrahi eksizyondan sonra, özellikle cerrahi sırasında brüt ekstratiroid yayılımı olan yaşlı hastalarda veya yaygın hastalığı ve kötü histolojik özellikleri olan seçilmiş genç hastalarda, hastalığı rezeke edilen ancak rezidüel mikroskobik hastalık olasılığı yüksek olan seçilmiş genç hastalarda nüksü önlemek için adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.

Ameliyat sonrası tedaviye yanıtın izlenmesi: Tiroidektomi veya lobektomi sonrası olası persistan/tekrarlayan hastalığın tespiti için serum Tg ve Tg antikor düzeyleri ile boyun ultrasonu aralıklı olarak kontrol edilir(83)

Diferansiye tiroid kanserinin nükslerinin çoğu, ilk tedaviden sonraki ilk beş yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Ancak papiller kanserli hastaların bazılarında on yıllar sonra da nüksler görülebilir.

Diferansiye tiroid kanserinin tedavisinden sonraki ilk yılda tüm hastalarda, her üç ila altı ayda bir serum Tg değeri ölçülür. Daha sonra, izleme sıklığı tedaviye verilen cevaba göre değişir.

Baskılayıcı dozlarda tiroid hormonu alan hastalar için, tiroid hormonu alırken (TSH ile baskılanmış Tg) Tg ölçülür.

Her serum Tg ölçümünde aynı anda anti-Tg antikorları da ölçülür. Bu antikorlar başlangıçta tiroiditi de olan tiroid kanserli hastaların yaklaşık yüzde 25'inde

bulunur. Anti-Tg antikorları olan hastaların takibi için serum Tg konsantrasyonları tek başına yeterli bir belirteç olarak kullanılamaz. Çünkü hastalık nüksü, serum Tg'de karşılık gelen bir artış olsun ya da olmasın Tg antikorlarında bir artış ile saptanabilir veya tersine, bu titrelerde önemli bir düşüş, gelecekteki nüksün olası olmadığını düşündürmektedir (84).

Total tiroidektomi ve radyoiyot kalıntı ablasyonu olan hastalarda uyarılmamış Tg <0.2 ng/mL olmalıdır. Zamanla yükselen değerler büyüyen tiroid dokusu veya kanser için şüphelidir.

Lobektomi sonrası hastaların çoğunda serum Tg seviyesi <30 ng/mL olmalıdır ve birçok hastada Tg seviyeleri 2 ila 10 aralığında olmalıdır(85).

Diferansiye tiroid kanserinin tedavisinden sonraki ilk yıl içinde operasyonun şekli fark etmeksizin tipik olarak 6 ila 12 aylık aralıklarla boyun ultrasonu kontrolü alınır.

Ultrasonografide nüks papiller tiroid kanserinin en sık görüldüğü yer servikal lenf nodlarıdır. Malignite ile en uyumlu ultrasonografik lenf nodu özellikleri kistik görünüm, mikrokalsifikasyonlar, normal yağlı hilus kaybı ve periferik vaskülarizasyondur(86).

Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanserleri, tiroid foliküler epitelinin farklılaşmamış tümörleridir. Diğer tiroid kanserlerinin aksine anaplastik kanserler son derece agresiftir ve hastalığa özgü mortalite yüzde 100'e yaklaşır. Hastalığın seyri çok hızlıdır ve kötü tedavi sonuçları mevcuttur (9). Hastalığın erken tanınması, tedavinin hızlı bir şekilde başlatılmasını sağlamak için çok önemlidir.

Anaplastik kanserin yaşa göre ayarlanmış yıllık insidansı milyon kişi başına yaklaşık bir ila ikidir (87) ve küresel olarak tüm tiroid kanserlerinin yüzde 0,9 ila 9,8'ini oluşturur(88). Anaplastik kanserli hastalar, farklılaşmış kanserli hastalardan daha yaşlıdır; Tanı konulan ortalama yaş 65'tir ve yüzde 10'dan azı 50 yaşından küçüktür. Tümörlerin yüzde altmış ila 70'i kadınlarda görülür (89).

Kanser patogenezi: Anaplastik tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde diferansiye tiroid kanseri öyküsü vardır ve yüzde 20 ila 30'unda eşlik eden

diferansiye kanser vardır (90).Senkron tiroid tümörlerinin çoğunluğu papiller kanserlerdir, ancak eşlik eden foliküler kanserler de bildirilmiştir (91).Hürthle hücreli kanserli hastaların yaklaşık yüzde 10'unda Hürthle hücreli kanser içinde anaplastik kanser odakları vardır.

Bölgesel veya uzak yayılım, olguların yüzde 90'ında ilk tanı anında belirgindir (92). Bölgesel tutulum bölgeleri arasında peritiroidal yağ ve kas, lenf bezleri, farinks, trakea, özefagus, boyun ve mediastenin büyük damarları sayılabilir. Uzak metastazlar, hastaların yüzde 15 ila 50'sinde ilk hastalık prezentasyonunda bulunur (90,92).

En sık metastaz bölgeleri akciğer (%90, intrapulmoner kitle olarak), kemik ve beyindir. Çok az hastada cilt, karaciğer, böbrekler, pankreas, kalp ve böbreküstü bezlerine metastaz vardır (93);

Diferansiye tiroid kanserinden farklı olarak, anaplastik tiroid kanseri hücreleri tiroglobulin için pozitif lekelenmez ve tiroid transkripsiyon faktörü 1 veya PAX-8 için pozitif lekelenme olasılığı çok daha düşüktür.

Kanser prognozu: Hastalığın bir ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 20 ila 35 ve yüzde 5 ila 14'tür.

Daha kötü bir prognozu öngörebilecek diğer değişkenler arasında tanı sırasındaki ileri yaş, erkek cinsiyet ve başvuru semptomu olarak nefes darlığı yer alır (94). Nispeten olumlu prognostik faktörler arasında tek taraflı tümör, çapın 5 cm'den küçük olması ve ekstratiroidal invazyon veya servikal lenf nodu tutulumunun olmaması yer alır.

Klinik belirtiler: Anaplastik kanserli hastaların neredeyse tamamı tiroid kitlesi ile başvurur. Nadir hastalarda tanı anında saptanabilir tiroid tümörü yoktur ve metastatik hastalık ile başvururlar. Hastaların yarısına kadar multinodüler guatr öyküsü vardır ve bazılarında guatr için kısmi tiroidektomi öyküsü vardır.

Anaplastik kanserin birincil semptomu, hastaların yaklaşık yüzde 85'inde meydana gelen, hızla büyüyen bir boyun kitlesidir. Genişleyen tiroid tümörü boyun ağrısı ve hassasiyetine ve aerodigestif sistemin sıkışmasına neden olabilir, bu da nefes darlığı (hastaların yaklaşık yüzde 35'i), yutma güçlüğü (yüzde 30), ses kısıklığı (yüzde 25) ve öksürük (ve bazen hemoptizi, yüzde 25) yapabilir.

Sitopatolojik bulgulara dayanarak anaplastik tiroid kanseri teşhisi konan hastalarda, ileri değerlendirme süreci; hava yolu analizi, BRAF V600E mutasyonu testi, laboratuvar tetkikleri ve evreleme çalışmalarıyla birlikte, hastalığın derecesini belirlemek amacıyla gerçekleştirilecek görüntüleme incelemelerini içermelidir. Ayrıca, bu değerlendirmeler doğrultusunda uygun tedavi planlaması yapılmalıdır (95).

Hızla büyüyen boyun kitlesi ve ses kısıklığı ile başvuran anaplastik tiroid kanserli hastalarda, vokal kord fonksiyonu, hava yolu invazyonu ve rezektabiliteyi değerlendirmek için bir kulak burun boğaz uzmanı tarafından değerlendirilmesi gerekir. Bazı hastalar, hava yolunun güvence altına alınması veya yaklaşan nörovasküler baskının önlenmesi için acil müdahaleye ihtiyaç duyabilir.

Tedaviyi geciktirmemek için BRAF V600E mutasyon analizi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır (96).

Laboratuvar değerlendirmesinde ayırt edici bir test bulunmamaktadır.

Diferansiye tiroid kanseri ile karşılaştırıldığında, anaplastik kanser, primer tiroid tümöründe, servikal ve mediastinal lenf nodlarında ve uzak metastazlarda yoğun 18FDG tutulumu olması ile çok hipermetabolik bir hastalıktır (97). Bu yüzden PET/BT taraması anaplastik tiroid kanserinde hem değerlendirme hem de izlemde artan sıklıkta kullanılmaktadır (69).

Hastalığın evrelemesinde sekizinci (2017) TNM sınıflandırma sistemi kullanılır (Tablo 5 ve 6) (7). Tüm anaplastik kanserler evre IV kanserler olarak kabul edilir (98). İntratiroidal anaplastik kanserler IVA, brüt ekstratiroidal yayılım gösteren veya servikal lenf nodu metastazı olanlar IVB veya uzak metastazı olan anaplastik kanserler IVC olarak adlandırılır.

Kanserin tedavisi:

Hastalığın ilerlemesinin çok hızlı seyri ve kötü tedavi sonuçları olduğu için, hasta bakım hedeflerini belirlemek ve bu hedeflerin tedavi ile uyumlu takip edilmesi önemlidir(95). Yaşam sonu sorunları ve konforlu bakım önlemleri planları, anaplastik tiroid kanserli tüm hastalarda özellikle evre IVB veya IVC hastalığı olan hastalar için hastalık yönetimi planlamasının ayrılmaz bir parçasıdır.

Mutasyon durumundan bağımsız olarak, evre IVA tümörleri olan hastalar için (R0 rezeksiyonunun cerrahi öncesi beklentileri), tam rezeksiyonu takiben kombine kemoterapi ve radyasyonu önerilir.

Anaplastik tiroid kanserinde cerrahinin sağkalımına etkisinin araştırıldığı sistematik bir çalışmada, primer cerrahi geçiren hastalarda medyan sağkalım 6,6 ay ve cerrahi olmayan hastalar için 2,1 ay bulunmuştur(99).

Kemoradyasyon açısından literatürde pek çok farklı tedavi rejimleri mevcuttur. Ancak hastalığın sağkalımının düşük olması nedeni ile ideal tedavi rejimi henüz bulunamamıştır (100). BRAF V600E mutasyonu olan evre IVB veya IVC hastalarda uygun neoadjuvan tedavi başlanabilir (101). Eğer kitle rezektabl kabul edilirse tam rezeksiyon denenmelidir. Tam rezeksiyondan sonra, bazı hastalarda sıklıkla postoperatif adjuvan kemoradyoterapi ile uzun süreli sağkalım (>2 yıl) vardır (99). Rezektabl olmayan Evre IVB veya IVC hastalığı olanlarda hedefe yönelik tedavi(tespit edilebilen başka bir mutasyon var ise), kemoradyasyon veya klinik destekleyici bakım uygulanmalıdır.

İstemeyen veya aktif tedavi için uygun olmayan hastalar için tedavi, hava yolunun güvence altına alınmasına ve beslenme desteğine erişimin sağlanmasına yönelik olmalıdır (95). Lokorejyonel rezeksiyon hava yolunun palyasyonu veya özofagus obstrüksiyonu için gerekli olabilir. Bununla birlikte, ölüm genellikle hastaların yüzde 50 ila 60'ında üst solunum yolu tıkanıklığına ve boğulmaya (genellikle trakeostomiye rağmen) ve geri kalanında lokal ve uzak hastalık komplikasyonlarının bir kombinasyonuna atfedilebilir. Kemik metastazı olan hastalar için palyatif radyoterapi ağrıyı iyileştirmede faydalı olabilir.

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Medüller tiroid kanseri (MTC), tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin bir tümörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tiroid kanserlerinin yaklaşık yüzde 1 ila 2'sini oluşturmaktadır (102). Kalsitonin üretimi bu tümörün karakteristik bir özelliğidir.

Medüller tiroid karsinomlarının çoğu sporadiktir. Bununla birlikte, yaklaşık yüzde 25'i MEN2 sendromunun bir parçası olarak aileseldir.

Kanser Kliniği

Sporadik medüller tiroid kanseri (MTC), hastalığın tüm vakalarının yaklaşık yüzde 75'ini oluşturur. Tipik başvuru yaşı yaşamın dördüncü ve altıncı on yılıdır (102).

Hastaların çoğu tiroid nodülü ile başvurur. MTC'li hastaların çoğunda, hastalık tanı anında zaten metastaz yapmıştır. Hastaların yaklaşık yüzde 70'inde klinik olarak saptanabilir servikal lenf nodu tutulumu vardır, yüzde 15'e kadar disfaji veya ses kısıklığı gibi üst aerodigestif sistem kompresyonu veya invazyonu semptomları vardır ve yaklaşık yüzde 5 ila 10'unda uzak metastatik hastalık vardır (102). Uzak metastazlar karaciğerde, akciğerde, kemiklerde ve daha az sıklıkla beyinde ve deride ortaya çıkabilir. Tiroid nodülü olan hastalarda MTC için kalsitonin taraması tartışmalıdır.

Bazal serum kalsitonin konsantrasyonları genellikle tümör kütlesi ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda tümör farklılaşmasını da yansıtır ve palpe edilebilir bir tümörü olan hastalarda neredeyse her zaman yüksektir. Çoğu MTC, kalsitonin gibi bir tümör belirteci olarak kullanılabilen karsinoembriyonik antijen (CEA) de salgılar (10).MTC'li hastalarda tiroid fonksiyon testleri normaldir.

Medüller tiroid kanseri için patognomonik olan ultrason özellikleri yoktur.

MEN2 Sendromları otozomal dominant kalıtılır. RET proto-onkogenindeki farklı mutasyonlardan kaynaklanır. Kalıtsal MTC tipik olarak iki taraflı ve multisentriktir. Klasik MEN2A MTC, feokromasitoma ve primer paratiroid hiperplazisi ile ilişkilidir. MEN2B, klasik MEN2A'da bulunan MTC ve feokromasitoma kalıtsal yatkınlığı paylaşır, ancak hiperparatiroidizmi içermez. MTC hemen hemen tüm hastalarda görülür. Tümör daha erken yaşta gelişir ve MEN2A'dan daha agresif olabilir. Hastalarda tipik olarak bir marfanoid habitus (ancak Marfan sendromu yoktur), mukozal nöromlar ve bağırsak ganglionöromatozisi vardır.

Kanserin tanısı İİAB ile konur. İİAB'nin duyarlılığı yüzde 50 ila 80'dir, ancak kalsitonin boyaması ile daha yüksek duyarlılık elde edilebilir (103)

Kanserin Değerlendirilmesi

MTC tanısı alan hastalarda değerlendirme sırasında serum kalsitonin ve CEA ölçümü, boyun ultrasonografisi, RET mutasyonları için genetik test ve eşlik eden tümörler (özellikle feokromasitoma) için biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır.

Serum kalsitonin ve CEA konsantrasyonlarının takibi preoperatif ve postoperatif dönemde kanserin prognozu açısından önemlidir. Biyokimyasal iyileşmeyi gösterir(104). Postoperatif kalsitonin ve CEA ikiye katlanma sürelerinin değerlendirilmesi, metastatik MTC'nin ilerlemesi ve agresifliği için hassas belirteçler sağlar(105).

İİAB ile MTC tanısı konulduğunda, boyun ultrasonografisi servikal lenf nodu tutulumu aramak için endikedir. Ultrasonda lokal lenf nodu metastazı olan veya preoperatif serum bazal kalsitonin >500 pg/mL (lokal veya uzak metastatik hastalık riskinin yüksek olduğunu gösterir) olan hastalar için, metastatik hastalığı değerlendirmek için ek görüntüleme gereklidir (106).

Yeni tanı konmuş C hücre hiperplazisi veya MTC'si olan tüm hastalarda germline RET testi önerilir. Somatik RET mutasyonlarının varlığı lenf nodu metastazları, kalıcı hastalık ve daha düşük sağkalım ile ilişkilidir (107). RET proto-onkogen testi negatif olan ve ailesinde MEN2 sendromu öyküsü olmayan bir hastada, birlikte var olan hiperparatiroidizm ve feokromasitoma vb. tümörler için biyokimyasal test gerekli değildir.

Kanserin evrelemesi amacıyla UICC ve AJCC tarafından kabul edilen klinikopatolojik tümör evrelemesi kullanılmaktadır. (Tablo 8 ve 9).

Bir çalışma, çoğu total tiroidektomi ile tedavi edilen ve daha sonra medyan dört yıl boyunca takip edilen MTC'li hastalarda takip süresi kısa olmasına rağmen, evre I hastalığı olan hastalarda MTC'ye bağlı mortalite yüzde 0, evre II'de yüzde 13, evre III'te yüzde 56 ve evre IV'te yüzde 100 olarak bulunmuştur (108).

Uluslararası Medüller Tiroid Karsinomu Derecelendirme Sistemi, mitotik sayımı, Ki67 proliferatif indeksi ve tümör nekrozunun değerlendirilmesini iki katmanlı bir evreleme sistemine dahil eder(109);

<5 mitoz/2 mm^2 , Ki67 yüzde <5, tümör nekrozu yok ise düşük dereceli tümör,

≥ 5 mitoz/2 mm^2, Ki67 yüzde ≥5, tümör nekrozu var ise yüksek dereceli tümör olarak değerlendirilir.

Kanserin Tedavisi

MTC'li hastalar sadece tiroid tümörünün tam rezeksiyonu ve herhangi bir lokal ve bölgesel metastaz varlığında tam eksizyon ile tedavi edilebilir.

Boyuna sınırlı MTC'si olan ve preoperatif ultrasonda servikal lenf nodu tutulduğuna dair bir kanıt olmayan çoğu hasta için, sadece santral lenf nodu diseksiyonu yeterlidir. Preoperatif kalsitonin <20 pg/mL olan küçük intratiroidal MTC'li hastalarda profilaktik santral boyun diseksiyonu gerekli değildir, çünkü bu durumda metastatik lenf nodları son derece nadirdir (106). İntraoperatif santral servikal lenf nodu tutulumu kanıtı olan hastalarda, ilgili lateral boyun kompartmanının diseksiyonu da yapılır.

Tanımlanabilir lenf nodu metastazı olmadığında rutin olarak lateral boyun diseksiyonu önerilmese de, intraoperatif santral lenf nodu tutulumu kanıtı olan hastalarda ipsilateral lateral lenf nodu kompartmanının diseksiyonu yapılması önerilir (110).

ATA kılavuzlar komitesinin bu konuda fikir birliği yoktur. Ancak profilaktik lateral boyun diseksiyonlarının "serum kalsitonin seviyelerine göre düşünülebileceği" önerilmiştir (102). Bazı üyeler, bazal serum kalsitonin değerleri >20 pg/mL olan hastalarda profilaktik ipsilateral santral ve ipsilateral lateral boyun diseksiyonu ve serum kalsitonin >200 pg/mL için tutulum olmayan kontralateral lateral boyun kompartmanlarının profilaktik diseksiyonunu önererek profilaktik boyun diseksiyonlarının derecesini yönlendirmek için preoperatif kalsitonin değerlerini kullanılmasını önermişlerdir (102).

Servikal lenf nodu tutulumunun ultrason kanıtı olan hastalar için, bilateral santral ve aynı taraf boyun diseksiyonu ile total tiroidektomi tercih edilen ilk tedavi şeklidir. Uzak metastaz kanıtı yoksa bazal kalsitonin düzeyi >200 pg/mL'den olan hastalarda, tutulmamış kontralateral boyun kompartmanlarının profilaktik boyun diseksiyonunun da düşünülmesi önerilmektedir (102).

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığı olanlarda ilgili lenf nodu kompartmanlarının rezeksiyonu ile total tiroidektomi önerilir. Cerrahın hedefi bu

aşamada daha çok palyatif olduğundan, konuşma, yutma, paratiroid fonksiyonu ve omuz hareketliliğini bozmamak için tiroid primerine ve merkezi ve lateral boyun kompartmanlarındaki lenf nodu diseksiyonuna daha az agresif bir cerrahi yaklaşım önerilir (102).

Tiroidektomi öncesi neoadjuvan tedavi olarak rolü araştırılmaktadır.

Lobektomi sonrası MTC tanısı alan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi yapılması veya serum kalsitonin seviyelerinin izlenerek takip edilmesi gerekir. Kalıtsal MTC'li hastalarda bilateral hastalık olduğundan, kalıtsal MTC'li tüm hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır.

Sporadik MTC'li hastalarda bilateral hastalık insidansı düşüktür (yüzde 0 ile 9) (102). Bu nedenle, germline RET mutasyonu olmayan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi rutin olarak endike değildir. Bununla birlikte, sporadik MTC'de, postoperatif serum kalsitonini referans aralığın üst normal değerinin üzerine çıkarsa veya tiroid veya bölgesel lenf nodlarında persistan hastalık olduğuna dair görüntüleme bulguları varsa tamamlayıcı tiroidektomi yapılması önerilir(102).

Ameliyat Sonrası Takip

Tiroksin tedavisinin amacı, ötiroid durumunu eski haline getirmek ve sürdürmek olmalıdır; MTC'li hastalarda serum TSH konsantrasyonlarının baskılanması endike değildir, çünkü C hücreleri TSH'ye yanıt vermez. Benzer şekilde, radyoiyot ile adjuvan tedavi kontrendikedir, çünkü tümör hücreleri iyotu konsantre etmez (111).

Serum kalsitonin ve CEA, kalıntı hastalığın varlığını tespit etmek için ameliyattan iki ila üç ay sonra ölçülmelidir. Serum CEA değerleri normal olan ve serum kalsitonin değerleri saptanamayan hastalar biyokimyasal olarak iyileşmiş ve en iyi prognoza sahip olarak kabul edilir (112,113).

Tablo 8: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Medüller Tiroid Kanserinin TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)	
T Kategorisi	**T Kriteri**
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu ≤ 2 cm
T1a	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu ≤ 1 cm
T1b	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >1 cm ancak ≤ 2 cm
T2	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >2 cm ancak ≤ 4 cm
T3	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >4 cm veya ekstratiroidal uzanım mevcut
T3a	Tümör tiroide sınırlı ve boyutu >4 cm
T3b	Tümör boyutu fark etmeksizin sadece strap kaslara invazyonu mevcut
T4	İlerlemiş hastalık
T4a	Tümör boyutu fark etmeksizin cilt altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal siniri tutan ekstratiroidal invazyon mevcut
T4b	Prevertebral fasya invazyonu veya karotis arter ve mediastinal damar invazyonu mevcut
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N Kategorisi	**N Kriteri**
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N0a	Bir ya da daha fazla doğrulanmış benign lenf nodu mevcut
N0b	Bölgesel lenf nodu tutulumu ile ilgili radyolojik ya da klinik kanıt yok
N1	Lenf nodu metastazı mevcut
N1a	Santral (seviye VI veya VII) lenf nodlarında metastaz mevcut. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir.
N1b	Tek taraflı, iki taraflı ya da kontralateral lateral boyun veya retrofaringeal lenf nodlarında (seviye I,II,III,IV ve V) metastaz mevcut
Uzak Metastaz (M)	
M Kategorisi	**M Kriteri**
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 9: AJCC UICC 8. Baskısına Göre Medüller Tiroid Kanserinin TNM Sınıflaması (önceki tablonun devamı)

Prognostik evre grupları			
T	**N**	**M**	**Evre**
T1	N0	M0	**I**
T2	N0	M0	**II**
T3	N0	M0	**II**
T1-T3	N1a	M0	**III**
T4a	Herhangi N	M0	**IVA**
T1-T3	N1b	M0	**IVA**
T4b	Herhangi N	M0	**IVB**
Herhangi T	Herhangi N	M1	**IVC**

Biyokimyasal kür olan hastaların sonraki takiplerinde;

- İki yıl boyunca yılda iki kez ve daha sonra yılda iki kez fizik muayene,
- Serum kalsitonin ve CEA düzeylerinin iki yıl boyunca yılda iki kez ve daha sonra yılda bir kez ölçülmesi,
- Ameliyat sonrası 3 ila 12 ay sonra takip için bir temel oluşturması amacıyla boyun ultrasonu yapılmalıdır.

Takip sırasında kalsitonin veya CEA değerleri yükselmedikçe ek görüntüleme gerekli değildir.

Ameliyattan üç veya daha fazla ay sonra yüksek bazal serum kalsitonin değeri, rezidüel hastalığın varsayımsal kanıtıdır. Palpabl MTC veya palpe edilemeyen ancak makroskopik MTC'li hastaların yüzde otuz ila 55'i küratif rezeksiyon girişiminde bulunulan hastalarda sürekli olarak yüksek serum kalsitonin konsantrasyonları vardır (114).

Postoperatif hiperkalsitoninemili hastaların prognozu öncelikle hastanın yaşına ve ilk cerrahi sırasındaki hastalığın derecesine bağlıdır(113,115). MTC'li 899 hastadan oluşan bir seride (yüzde 57 sporadik), postoperatif hiperkalsitoninemili hastalarda (toplam grubun yüzde 57'si) 10 yıllık sağkalım, biyokimyasal olarak tedavi edilen hastalarda yüzde 98 ile karşılaştırıldığında yüzde 70 idi. Ameliyat yaşının daha genç olması ve lenf nodu tutulumunun olmaması biyokimyasal kür için öngörücüydü.

Ameliyattan iki ila altı ay sonra tespit edilebilen ancak <150 pg / mL'den olan kalsitonin değerleri genellikle boyunda kalıcı lokorejyonel hastalığı gösterir. Bu

nedenle, kalıcı makroskopik metastatik hastalığın varlığını değerlendirmek boyun ultrasonu yapılmalıdır. Görüntüleme pozitifse, boyun veya mediasten dışında hastalık bulgusu yoksa cerrahi düşünülebilir.

Görüntüleme negatifse ve her üç ila altı ayda bir ölçülen serum kalsitonin değerleri sabit kalırsa, boyun ultrasonu genellikle iki ila üç yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir, daha sonra uzun süreli takip sırasında daha az sıklıkla yapılır.

Ameliyattan iki ila altı ay sonra ≥150 pg/mL kalan kalsitonin değerleri, hastanın uzak metastaz yapma olasılığını artırır (69,102). Bu nedenle, postoperatif kalsitonin düzeyleri ≥150 pg/mL olan hastalara, olası uzak metastazları belirlemek için boyun ultrasonu ve ek görüntüleme yapılmalıdır. Karaciğer, MTC'li hastalarda en sık görülen metastaz bölgesidir ve ilerlemiş hastalığı olan hastaların yaklaşık yüzde 45'inde görülür(102). Diğer bölgeler kemik, beyin ve akciğeri içerir.

Görüntüleme negatifse fizik muayene ile izlem, serum kalsitonin ve CEA ölçümü ve ultrasonografi ile boynun değerlendirilmesine devam edilmelidir. 18-floro-2-deoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları sadece serum kalsitonin 500 ila 1000 pg / mL'den yüksek olduğunda dikkate alınır. Görüntüleme pozitifse, tedavi hastalığın bulunduğu bölgeye bağlı olarak cerrahi rezeksiyon ve / veya EBRT yapılabilir.

Kanser Prognozu

Tanı anındaki yaş ve hastalığın evresinin prognozu etkileyen önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (102,115); 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları, 40 yaşın üzerindeki hastalara kıyasla 40 yaş ve altındaki hastalarda daha yüksektir (115). Evre I, II, III ve IV MTC olan hastalar için 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 100, 93, 71 ve 21'dir (102).

Kalsitonin ve CEA ikiye katlanma süreleri, metastatik MTC'nin ilerlemesi ve agresifliği için hassas belirteçler sağlar. 6 ila 12 aydan daha kısa kalsitonin ikiye katlama süreleri kötü sağkalım ile ilişkilendirilirken, iki katına çıkma süreleri >24 ay çok olumlu bir prognoz ile ilişkilidir (116).

KAN GRUBU SİSTEMLERİ

Kan grubu sistemi, tek bir genin veya yakından bağlı, homolog genlerin bir kümesinin kontrolü altında olan bir veya daha fazla antijenin bir koleksiyonudur (117).

ABO Kan Grubu Sistemi

1900 yılında Landsteiner tarafından keşfedilen ABO sistemi, transfüzyon tıbbındaki en önemli kan grubu sistemlerinden biridir. ABO sistemi, A ve B antijenleri ve bu antijenlere karşı oluşan antikorlardan oluşur. ABO sisteminde, ABO geninin 3 ana alelinden (A, B ve O) kaynaklanan 4 ana grup (A, B, AB ve O) vardır.

A ve B antijenleri, protein antijenlerinden ziyade karbonhidrattır ve glikosiltransferazlar tarafından katalize edilen bir dizi reaksiyonla sentezlenir. Biyosentezlerindeki son adım, sırasıyla ABO geninin A ve B alelleri tarafından kodlanan A ve B glikosiltransferazları tarafından katalize edilir. Kan grubu O olan bireyler fonksiyonel A veya B glikosiltransferazlar üretmezler ve bu nedenle A ve B antijenlerinden yoksundurlar. Diğer birçok kan grubu sisteminden farklı olarak, bu antijenleri eksprese etmeyen bireylerde A ve B antijenlerine karşı doğal olarak oluşan antikorların varlığı, ilk uyumsuz transfüzyonda olumsuz ve potansiyel olarak ölümcül bir sonuca neden olur. Hem genel popülasyonlarda hem de kan bağışçısı popülasyonunda ABO kan gruplarının en yüksek sıklığı kan grubu O'dur, bunu A takip eder, ardından B ve ardından AB gelir. A ve B antijenleri kırmızı kan hücreleri dışındaki hücrelerde bulunduğundan, ABO eşleşmesi hücre, doku ve organ naklinde de adli bilimlerde de önemlidir

ABO kan grubu sistemi, "izohemaglutininler" olarak da adlandırılan doğal olarak oluşan alloantikorların varlığı veya yokluğu ile de tanımlanır. Bu antikorlar, bireyin RBC'lerinde eksik olan A ve/veya B antijenlerine karşı yönlendirilir. A grubu bireyler anti-B antikorlarına, B grubu bireyler anti-A antikorlarına, O Grubu bireyler hem anti-A hem de anti-B antikorlarına sahip olacaktır. AB grubu bireylerde ne anti-A ne de anti-B antikorları olmayacaktır.

Normalden daha yüksek anti-A veya anti-B titreleri, hamilelik, yakın zamanda aşılama veya yüksek dozda canlı bakteri alımını (örneğin, probiyotik tedavisi) takiben görülebilir. Aşırı yüksek anti-A veya anti-B titrelerine sahip donörlerden trombositler veya Dondurulmuş Plazma gibi plazma içeren kan ürünlerinin infüzyonu, plazma

miktarları küçük olsa bile alıcılarda ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir (118). ABO uyumsuzluğu akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına, fetüsün ve yenidoğanın hemolitik hastalığına ve solid organ nakli reddine neden olabilir.

Rh Kan Grubu Sistemi

Rh antijenleri, RBC membranının ayrılmaz bir parçası olan glikosile edilmemiş transmembran proteinler üzerinde bulunur. Rh sistemi içinde serolojik olarak tanımlanmış 45'ten fazla antijen tanınmıştır (119). En yaygın olanları D, C, c, E ve e'dir ("d" antijeni yoktur) (120).

RBC'leri RhD antijenini eksprese etmeyen bireyler sıklıkla Rh-negatif olarak adlandırılır. Çocuk doğurma potansiyeli olan RhD negatif kadınlarda alloimmünizasyonun önlenmesi önemlidir, çünkü bu bireyler RhD pozitif gebelikleri varsa bebekte yenidoğanın hemolitik hastalığı riski bulunmaktadır.

Rh antijenlerine karşı antikorların çoğu, başka bir bireyden (örneğin, transfüzyon veya hamilelikten) kana maruz kalma ve ardından alloimmünizasyon durumunda ortaya çıkar.

Başlangıçta anti-Rh olarak tanımlanan antikor olan Anti-RhD, fetüsün ve yenidoğanın en şiddetli hemolitik hastalığına neden olur, bazen hidrops fetalis ve bazen de fetal ölümle sonuçlanır. Gebelik sırasında RhD negatif bireylerde anti-D immün globulin kullanımı, maternal anti-D'ye bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı sıklığını büyük ölçüde azaltmıştır.

Kan Grubu Sistemleri ile Kanser İlişkisi

Bazı kan gruplarına sahip bireylerde bazı malignitelerin daha olası olduğu bildirilmiştir. Mide kanserleri A grubu bireylerde daha sık görülürken, mide ve duodenum ülserleri O grubu olanlarda daha sık görülür ve pankreas kanserleri O grubu olmayan kan gruplarında (A, AB veya B) olanlarda daha sık görülmektedir (11,121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan 21.09.2023 tarihli 2023.09.115 sayı numaralı karar ile onaylanmıştır. Helsinki bildirisine uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya 2016 Aralık – 2023 Haziran ayları arasında Kanuni Sultan Süleyman SUAM Genel Cerrahi Kliniği'nde tiroidektomi endikasyonu koyulup opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzeri hastalar
- Tiroidektomi endikasyonu konulmuş olup malignite tanısı olan hastalar
- Kan grubu antijenleri araştırılmış olan hastalar
- Tiroidektomi dışı boyun cerrahisi geçirmemiş hastalardır.

Kliniğimizce bu tarihler arası opere edilen 1188 hastadan 418'inin bu kriterleri taşıdığı görüldü. 418 hastanın dosyalarında yaş, cinsiyet, boy, kilo, ABO ve Rh kan grupları, TSH, serbest tiroksin (FT4), serbest triiyodotironin (FT3), Tg, Anti-Tg, parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor, magnezyum, 25-hidroksi-d vitamini; usg raporlarında nodül boyutu, nodül sayısı, kalsifikasyon varlığı, Bethesda sınıflaması; İİAB tarafı, İİAB sonucu; ameliyat türü; çıkan patolojide tümör boyutu, tümör tipi, tümör tarafı, multifokalite varlığı, kapsül invazyonu, ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon varlığı, lenfatik invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu çapı, lenf nodu sayısı, pozitif tümör sayısı, uzak metastaz varlığı; postop hasta takiplerinde TSH,Ft4, Ft3, PTH, Tg, anti-Tg, kalsitonin, 25-hidroksi-d vitamini; reoperasyon ihtiyacı olup olmadığı, Radyoaktif iyot (Rai) almış ise Rai dozu, ek hastalıkları gibi veriler taranmıştır.

Yapılan tarama sonuçlarında 418 hastanın tümünde yaş, cinsiyet, ABO ve Rh kan grupları, preop TSH değeri, Usg raporlarında nodül boyutu, nodül sayısı, kalsifikasyon varlığı, Bethesda sınıflaması; İİAB tarafı, İİAB sonucu; ameliyat türü; çıkan patolojide tümör boyutu, tümör tipi, tümör tarafı, multifokalite varlığı, kapsül invazyonu, ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon varlığı, lenfatik invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu çapı, lenf nodu sayısı, pozitif tümör sayısı,

postop hasta takiplerinde TSH,Ft4, Ft3, Tg değerlerine ulaşılmıştır. Bu nedenle diğer veriler çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulunan verilerin kan gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakılmıştır. Böylece tiroid kanserlerinin klinikopatolojik özelliklerinin kan grubu antijenlerine göre farklılığının olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

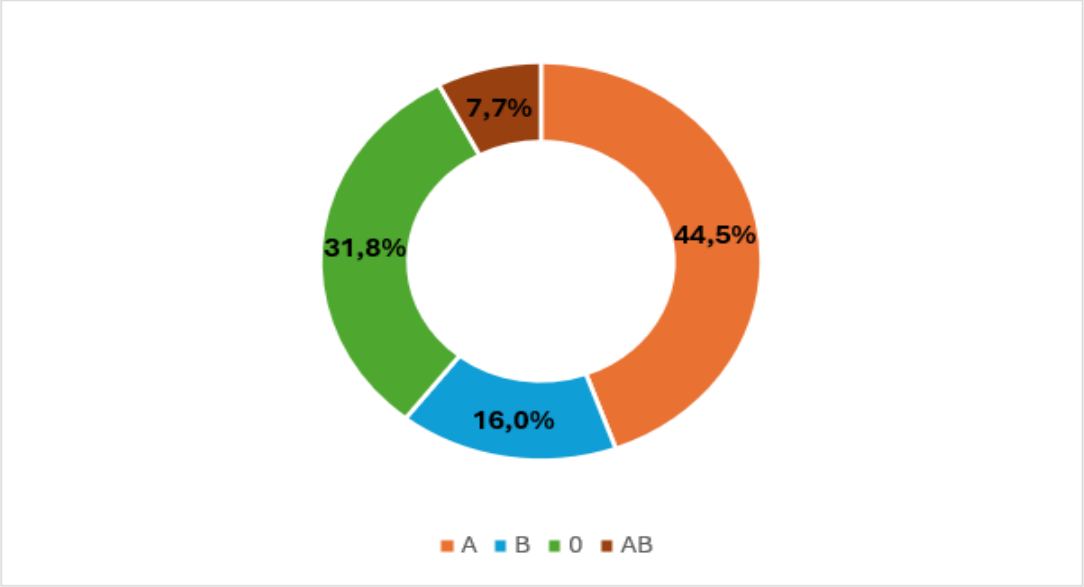
İstatistiksel yöntem için; kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunulmuş, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum), IQR değerleri verildi. Değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmasında ABO kan grubu antijenleri ile yapılan karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, Rh antijenleri ile yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare testi (Fisher's Exact Test/Pearson Chi SquareTest) kullanıldı. Tüm analizler, Windows için Sosyal Bilimler İstatistik Paketi 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı ve $p < 0.05$ düzeyi olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

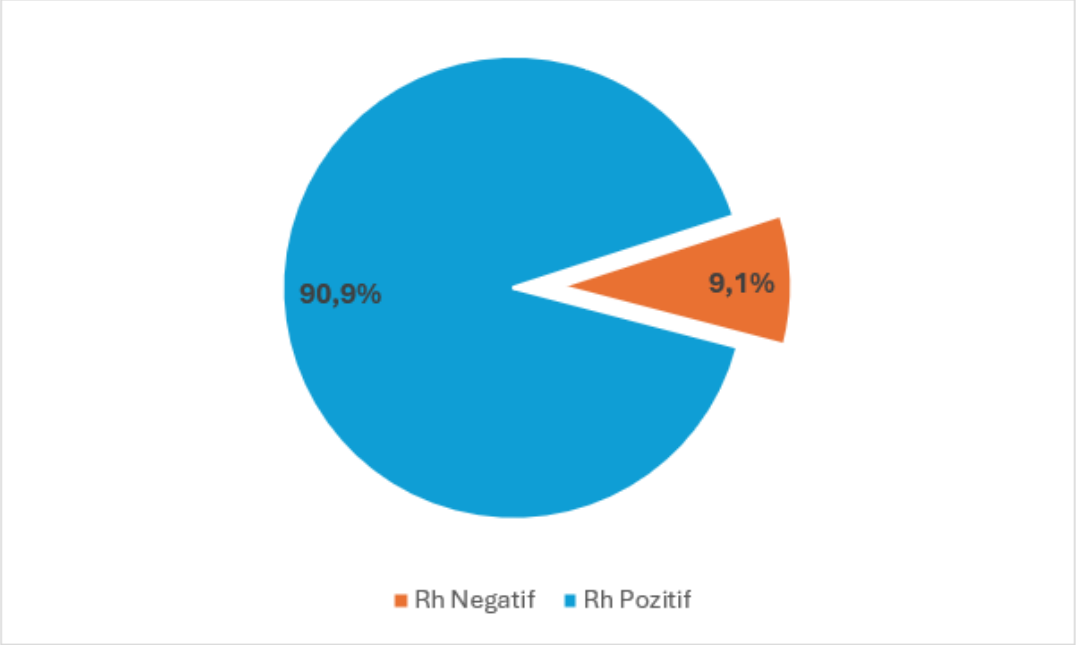
Çalışmaya 418 hasta dahil edildi. 348 (%83,3) hasta kadın, 70 (%16,7) erkek idi. 133 (%31,8) hasta O, 186 (%44,5) A, 67 (%16) B ve 32 (%7,7) AB kan grubuna sahip idi. 38 (%9,1) hasta Rh negatif, 380 (%90,9) Rh pozitif idi (Tablo 10 , Şekil 4 ve Şekil 5).

Yaş parametresi normal dağılım göstermiyordu (p=0.023).Yaş ortancası 48 (18-81), IQR: 19 idi. En genç hasta 18, en yaşlı hasta 81 yaşında idi (Şekil 6).

Preop TSH ve T4 parametreleri normal dağılım göstermiyordu (p<0.001, p< 0.001). Ortanca preop TSH değeri 1.52 (0.01-34.2), IQR: 1.56 idi. Ortanca preop T4 değeri 1.21 (0.36-3.45), IQR: 0.27 idi.

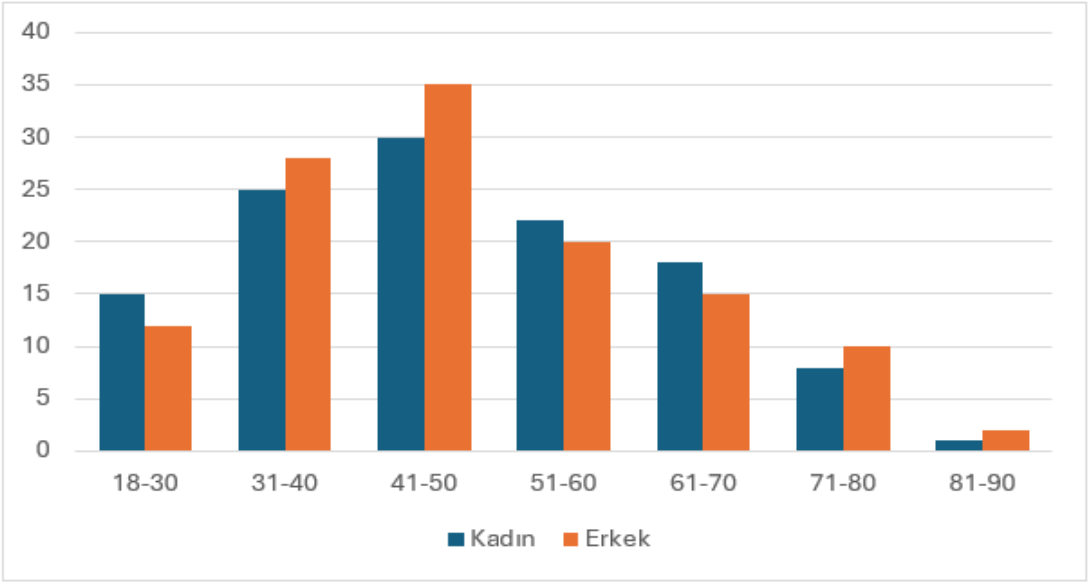


Şekil 4: Hastaların ABO Kan Gruplarına Göre Dağılımı



Şekil 5: Hastaların Rh Kan Grubuna Göre Dağılımı

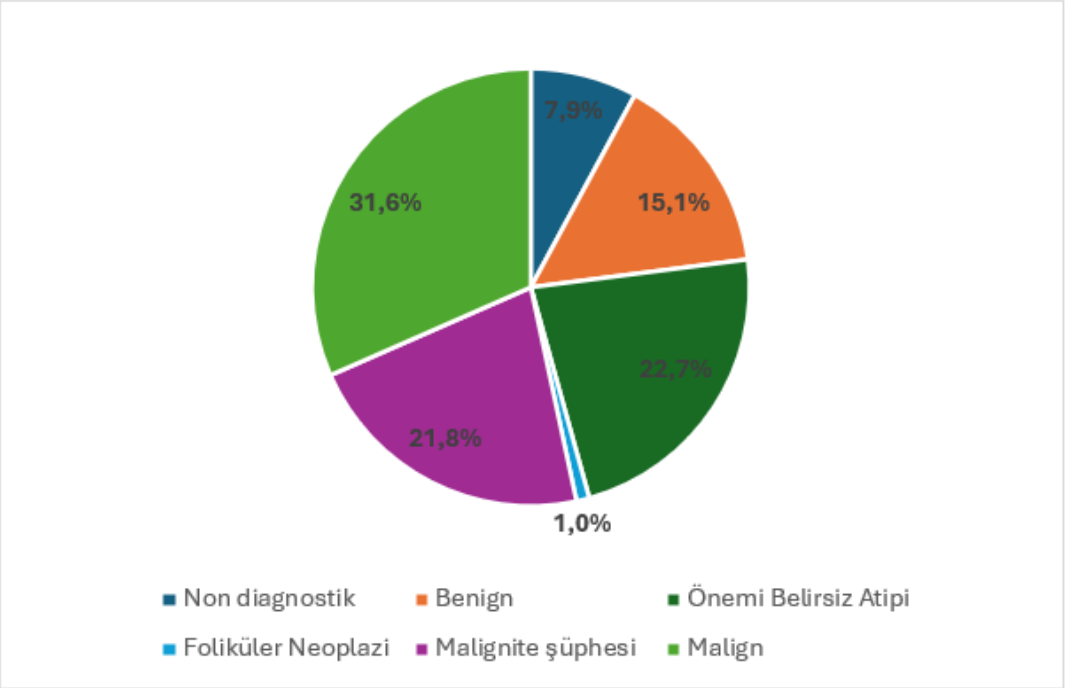
USG de nodül boyutu (mm) parametreleri normal dağılım göstermiyordu ($p<0.001$).Ortanca USG de nodül boyutu 18.5 (2-85) mm, IQR: 24 idi. USG de nodül çapı 356 (%85,2) hastada < 4 cm iken, 62 (%14,8) > 4 cm idi. USG de 232 (%55,5) hasta soliter nodül, 186 (%44,5) multiple nodüller mevcuttu. 236 (%56,5) hastada USG de kalsifikasyon izlenirken, 182 (%43,5) hastada izlenmedi.



Şekil 6: Yaş Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastaların İİAB sonuçlarının Bethesda Sınıflamasına göre değerlendirme sonuçlarına bakıldığında Nondiyagnostik gelen 33 (%7,9), benign gelen 63 (%15,1),

önemi belirsiz atipi gelen 95 (%22,7), foliküler neoplazi gelen 4 (%1), malignite şüphesi gelen 91 (%21,8) ve malign gelen 132 (%31,6) hasta olduğu görülmüştür. (Şekil 7).



Şekil 7: Hastaların Bethesda Sınıflamasına Göre Dağılımı

Tablo 10: Hastalara ait klinikopatolojik verilerin dağılımı

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	348	83,3
	Erkek	70	16,7
ABO Kan Grubu	A	186	44,5
	B	67	16
	0	133	31,8
	AB	32	7,7
Rh Kan Grubu	Pozitif	380	90,9
	Negatif	38	9,1
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	356	85,2
	>4 cm	62	14,8
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	232	55,5
	Multipl	186	43,5
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Var	236	56,5
	Yok	182	43,5
Bethesda	Nondiyagnostik	33	7,9
	Benign	63	15,1
	Önemi Belirsiz Atipi	95	22,7
	Foliküler Neoplazi	4	1
	Malignite Şüphesi	91	31,6
	Malign	132	31,6
Operasyon Tipi	Total	373	89,2
	Lobektomi	45	10,8
Patoloji Sonucu	Papiller	393	94
	Foliküler	11	2,6
	Medüller	14	3,3
Multifokalite	Yok	251	60
	Var	167	40
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	367	87,7
	Var	51	12,2
Kapsül İnvazyonu	Yok	368	88
	Var	50	12
Vasküler İnvazyon	Yok	350	83,7
	Var	68	16,3
Lenfatik İnvazyon	Yok	342	81,8
	Var	76	18,2
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	391	93,5
	Var	27	6,5
Tümör Çapı	<1 cm	179	42,8
	1-2 cm	136	32,5
	2-4 cm	72	17,2
	>4 cm	31	7,4
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	353	84,4
	Sadece santral	43	10,3
	Santral ve Lateral	22	5,3

373 (%89,2) hastaya total tiroidektomi, 45 (%10,8) hastaya ise lobektomi operasyonu gerçekleştirildi.

Tümör boyutu (mm) parametresi normal dağılım göstermiyordu (p<0.001). Ortanca tümör boyutu 12 (1-110) mm, IQR: 13 idi. Çıkarılan Lenf nodu sayısı parametresi normal dağılım göstermiyordu (p<0.001). Ortanca çıkarılan Lenf nodu sayısı 12 (2-121), IQR: 25 idi.

Postop TSH ve T4 parametreleri normal dağılım göstermiyordu (p<0.001, p<0.001). Ortanca postop TSH değeri 3.52 (0.01-100), IQR: 22.81 idi. Ortanca postop T4 değeri 1.14 (0.09-20.7), IQR: 0.72 idi.

Hastalara ait klinopatolojik verilerin dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Yaş parametresi ABO kan grupları arası anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.349). Ancak Rh faktörleri arası anlamlı farklılık gösteriyordu (**p=0.027**). Rh negatif grupta yaş anlamlı oranda fazla idi (Tablo 11).

Tablo 11: Yaş ile Kan Grupları Karşılaştırması

Kan Grubu	Yaş				p
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	
0	50,12	±17,42	18	78	0,349[1]
A	48,11	±10,84	21	81	
B	47	±12,25	20	74	
AB	48,28	± 13,84	23	72	
Rh +	48,17	±12,44	18	81	**0,027**[2]
Rh -	52,71	±12,49	21	71	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

TSH ve T4 değerleri ABO kan grupları arası anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.385, p=0.601). Aynı şekilde Rh faktörleri arası da anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.150, p=0.502). (Tablo 12 ve 13)

Tablo 12: Preop TSH değerleri ile Kan Grupları Karşılaştırması

Kan Grupları	Preop TSH	p
O	1,54	0,385[1]
A	1,51	
B	1,8	
AB	1,05	
Rh +	1,99	0,150[2]
Rh -	2,24	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

Cinsiyet parametresi ABO ve Rh kan grupları arası anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.338 ve p=0.772) (Tablo 14 ve 15).

Tablo 13: Preop T4 değerleri ile Kan Grupları Karşılaştırması

Kan Grupları	Preop T4	p
O	1,27	0,601[1]
A	1,24	
B	1,23	
AB	1,23	
Rh +	1,24	0,502[2]
Rh -	1,28	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

Usg'de nodül çapı ABO ve Rh kan grupları arası anlamlı fark göstermiyordu (p=0.229 , p=0.095).

Usg'de nodül sayısı ABO ve Rh kan grupları arası anlamlı fark göstermiyordu (p=0.329 , p=0.864).

Usg'de kalsifikasyon sayısı ABO ve Rh kan grupları arası anlamlı fark göstermiyordu (p=0.127 , p=0.866).

Bethesda skorlaması ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.685 , p=0.529).

Ameliyat tipleri ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.896 , p=0.662).

Multifokalite ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.826 , p=0.491).

Kapsül invazyonu ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.223 , p=1.000).

Ekstratiroidal yayılım ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.264 , p=0.441).

Vasküler invazyon ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.256 , p=0.103).

Lenfatik invazyon ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.229 , p=0.079).

Lenf nodu tutulumu ABO kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.087). Ancak Rh faktörleri arasında anlamlı farklılık gösteriyordu (**p=0.027**). Rh pozitif grupta lenf nodu tutulumu anlamlı oranda yoktu.

Tümör çapı kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.951, p=0.944) (Tablo 14 ve 15).

Tablo 14: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ile ABO Kan Gruplarının Karşılaştırılması

		Kan Grupları								p
		0		A		B		AB		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	108	81,2	160	86	52	77,6	28	83,3	0,338
	Erkek	25	18,8	26	14	15	22,4	4	16,7	
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	117	88,0	151	81,2	60	89,6	28	87,5	0,229
	>4 cm	16	12,0	35	18,8	7	10,4	4	12,5	
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	66	49,6	106	57,0	42	62,7	18	56,3	0,329
	Multipl	67	50,4	80	43,0	25	37,3	14	43,8	
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Yok	82	61,7	98	52,7	42	62,7	14	43,8	0,127
	Var	51	38,3	88	47,3	25	37,3	18	56,3	
Bethesda	Nondiyagnostik	11	8,3	16	8,6	4	6,0	2	6,3	0,685
	Benign	22	16,5	27	14,5	7	10,4	7	21,9	
	Önemi Belirsiz Atipi	32	24,1	46	24,7	13	19,4	4	12,5	
	Foliküler Neoplazi	1	0,8	3	1,6	0	0	0	0	
	Malignite Şüphesi	26	19,5	44	23,7	15	22,4	6	18,8	
	Malign	41	30,8	50	26,9	28	41,8	13	40,6	
Operasyon Tipi	Total	118	88,7	166	89,8	59	88,1	30	93,7	0,896
	Lobektomi	15	11,3	20	10,8	8	11,9	2	6,3	
Patoloji Sonucu	Papiller	128	96,2	173	93	63	94	29	90,6	0,768
	Foliküler	3	2,3	6	3,2	1	1,5	1	3,1	
	Medüller	2	1,5	7	3,8	3	4,5	2	6,3	
Multifokalite	Yok	79	59,4	113	60,8	42	62,7	17	53,1	0,826
	Var	54	40,6	73	39,2	25	37,3	15	46,9	
Kapsül İnvazyonu	Yok	122	91,7	164	88,2	55	82,1	27	84,4	0,223
	Var	11	8,3	22	11,8	12	17,9	5	15,6	
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	119	89,5	166	89,2	57	85,1	25	78,1	0,264
	Var	14	10,5	20	10,8	10	14,9	7	21,9	
Vasküler İnvazyon	Yok	117	88,0	155	83,3	54	80,6	24	75,0	0,256
	Var	16	12,0	31	16,7	13	19,4	8	25,0	
Lenfatik İnvazyon	Yok	115	86,5	151	81,2	50	74,6	26	81,3	0,229
	Var	18	13,5	35	18,8	17	25,4	6	18,8	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	127	95,5	177	95,2	60	89,6	27	84,4	0,087
	Var	6	4,5	9	4,8	7	10,4	5	15,6	
Tümör Çapı	<1 cm	62	46,6	77	41,4	27	40,3	13	40,6	0,951
	1-2 cm	38	28,6	60	32,3	26	38,8	12	37,5	
	2-4 cm	23	17,3	35	18,8	9	13,4	5	15,6	
	>4 cm	10	7,5	14	7,5	5	7,5	2	6,3	
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	116	87,2	161	86,6	52	77,6	24	75,0	0,252
	Sadece santral	13	9,8	15	8,1	9	13,4	6	18,8	
	Santral ve Lateral	4	3,0	10	5,4	6	9,0	2	6,3	

Ki Kare Testi

Tablo 15: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ile Rh Kan Gruplarının Karşılaştırılması

		Kan Grupları				p
		Rh +		Rh -		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	317	83,4	31	81,6	0,772
	Erkek	63	16,6	7	18,4	
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	320	84,2	36	94,7	0,095
	>4 cm	60	15,8	2	5,3	
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	210	55,3	22	57,9	0,864
	Multipl	170	44,7	16	42,1	
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Yok	215	56,6	21	55,3	0,866
	Var	165	43,4	17	44,7	
Bethesda	Nondiyagnostik	32	8,4	1	2,6	0,529
	Benign	56	14,7	7	18,4	
	Önemi Belirsiz Atipi	89	23,4	6	15,8	
	Foliküler Neoplazi	4	1,1	0	0	
	Malignite Şüphesi	80	21,1	11	28,9	
	Malign	119	31,3	13	34,2	
Operasyon Tipi	Total	339	89,2	34	89,5	0,662
	Lobektomi	41	10,8	4	10,5	
Patoloji Sonucu	Papiller	356	93,7	37	97,4	0,545
	Foliküler	11	2,9	0	0	
	Medüller	13	3,4	1	2,6	
Multifokalite	Yok	226	59,5	25	65,8	0,491
	Var	154	40,5	13	34,2	
Kapsül İnvazyonu	Yok	334	87,9	34	89,5	1,0
	Var	46	12,1	4	10,5	
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	335	88,2	32	84,2	0,441
	Var	45	11,8	6	15,8	
Vasküler İnvazyon	Yok	332	84,7	28	73,7	0,103
	Var	58	15,3	10	26,3	
Lenfatik İnvazyon	Yok	315	82,9	27	71,1	0,079
	Var	65	17,1	11	28,9	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	359	94,5	32	84,2	**0,027**
	Var	21	5,5	6	15,8	
Tümör Çapı	<1 cm	162	42,6	17	44,7	0,944
	1-2 cm	123	32,4	13	34,2	
	2-4 cm	66	17,4	6	15,8	
	>4 cm	29	7,6	2	5,3	
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	322	84,7	31	81,6	0,290
	Sadece santral	40	10,5	3	7,9	
	Santral ve Lateral	18	4,7	4	10,5	

Ki Kare Testi

Tümör tipi kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.768, p=0.545).

Lenf nodu diseksiyonu yapılması kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.252, p=0.290) (Tablo 14 ve 15).

USG de nodül boyutu (mm) ABO ve Rh kan grupları arası anlamlı fark göstermiyordu (p=0.097 , p=0.254) (Tablo 16).

Tablo 16: Usg'de Ortalama Nodül Çapı (mm) ile Kan Grupları İlişkisi

Kan Grubu	Usg'de Ortalama Nodül Çapı (mm)	P
0	23,48	0,097[1]
A	25,04	
B	19,79	
AB	20,15	
Rh +	23,71	0,254[2]
Rh -	19,55	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

Tümör boyutu (mm) ABO ve Rh kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.932 , p=0.403) (Tablo 17).

Tablo 17: Kan Grupları ile Ortalama Tümör Boyutu (mm) İlişkisi

Kan Grubu	Ortalama Tümör Boyutu (mm)	p
0	16,31	0,932[1]
A	15,87	
B	15,77	
AB	15,53	
Rh +	16,19	0,403[2]
Rh -	13,71	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

Postop TSH ve T4 değerleri kan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.974, p=0.562) Aynı şekilde Rh faktörleri arasında da anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.131, p=0.069) , (Tablo 18 ve 19).

Tablo 18: Kan Grupları ile Postoperatif TSH İlişkisi

Kan Grupları	Postop TSH	p
O	17,77	0,974[1]
A	17,59	
B	16,89	
AB	20,67	
Rh +	17,70	0,131[2]
Rh -	18,47	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

Tablo 19: Kan Grupları ile Postoperatif T4 İlişkisi

Kan Grupları	Postop T4	p
O	1,10	0,562[1]
A	1,25	
B	1,39	
AB	1,24	
Rh +	1,21	0,069[2]
Rh -	1,29	

1: Kruskal-Wallis testi, 2: Mann-Whitney U Testi

O kan grubu ile O olmayan kan grupları (Non-O) karşılaştırıldığında ise;

Cinsiyet parametresi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,443).

Usg'de nodül çapı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,271).

Usg'de nodül sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,099).

Usg'de kalsifikasyon sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,143).

Bethesda skorlaması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,960).

Ameliyat tipleri anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,913).

Multifokalite anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,853).

Kapsül invazyonu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,112).

Ekstratiroidal yayılım anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,475).

Vasküler invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,109).

Lenfatik invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,920).

Lenf nodu tutulumu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,268).

Tümör çapı anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,659).

Tümör tipi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,334).

Lenf nodu diseksiyonu yapılması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,348)(Tablo 20).

A kan grubu ile A olmayan kan grupları (Non-A) karşılaştırıldığında ise;

Cinsiyet parametresi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,175).

Usg'de nodül çapı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,400).

Usg'de nodül sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,584).

Usg'de kalsifikasyon sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,164).

Bethesda skorlaması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,384).

Ameliyat tipleri anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,533).

Multifokalite anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,792).

Kapsül invazyonu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,940) (Tablo 21)..

Tablo 20: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin 0 ile Non-0 Grupları Arasında Karşılaştırılması

		0		Non-0		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	108	81,2	240	84,2	0,443
	Erkek	25	18,8	45	15,8	
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	117	88,0	239	83,9	0,271
	>4 cm	16	12,0	46	16,1	
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	66	49,6	166	58,2	0,099
	Multipl	67	50,4	119	41,8	
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Yok	82	61,7	154	54,0	0,143
	Var	51	38,3	131	46,0	
Bethesda	Nondiyagnostik	11	8,3	22	7,7	0,960
	Benign	22	16,5	41	14,4	
	Önemi Belirsiz Atipi	32	24,1	63	22,1	
	Foliküler Neoplazi	1	0,8	3	1,1	
	Malignite Şüphesi	26	19,5	65	22,8	
	Malign	41	30,8	91	31,9	
Operasyon Tipi	Total	118	88,7	255	89,5	0,913
	Lobektomi	15	11,3	30	10,5	
Patoloji Sonucu	Papiller	128	96,2	265	93,0	0,334
	Foliküler	3	2,3	8	2,8	
	Medüller	2	1,5	12	4,2	
Multifokalite	Yok	79	59,4	172	60,4	0,853
	Var	54	40,6	113	39,6	
Kapsül İnvazyonu	Yok	122	91,7	246	86,3	0,112
	Var	11	8,3	39	13,7	
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	119	89,5	248	87,0	0,475
	Var	14	10,5	37	13,0	
Vasküler İnvazyon	Yok	117	88,0	233	81,8	0,109
	Var	16	12,0	52	18,2	
Lenfatik İnvazyon	Yok	115	86,5	227	79,6	0,920
	Var	18	13,5	58	20,4	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	127	95,5	264	92,6	0,268
	Var	6	4,5	21	7,4	
Tümör Çapı	<1 cm	62	46,6	117	41,1	0,659
	1-2 cm	38	28,6	98	34,4	
	2-4 cm	23	17,3	49	17,2	
	>4 cm	10	7,5	21	7,4	
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	116	87,2	237	83,2	0,348
	Sadece santral	13	9,8	30	10,5	
	Santral ve Lateral	4	3,0	18	6,3	

Ki Kare Testi

Tablo 21: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin A ile Non-A Grupları Arasında Karşılaştırılması

		A		Non-A		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	160	86	188	81,0	0,175
	Erkek	26	14	44	19,0	
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	151	81,2	205	88,4	0,40
	>4 cm	35	18,8	27	11,6	
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	106	57,0	126	54,3	0,584
	Multipl	80	43,0	106	45,7	
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Yok	98	52,7	138	59,5	0,164
	Var	88	47,3	94	40,5	
Bethesda	Non diyagnostik	16	8,6	17	7,3	0,384
	Benign	27	14,5	36	15,5	
	Önemi Belirsiz Atipi	46	24,7	49	21,1	
	Foliküler Neoplazi	3	1,6	1	0,4	
	Malignite Şüphesi	44	23,7	47	20,3	
	Malign	50	26,9	82	35,3	
Operasyon Tipi	Total	166	89,8	207	89,2	0,533
	Lobektomi	20	10,8	25	10,8	
Patoloji Sonucu	Papiller	173	93	220	94,8	0,720
	Foliküler	6	3,2	5	2,2	
	Medüller	7	3,8	7	3,0	
Multifokalite	Yok	113	60,8	138	59,5	0,792
	Var	73	39,2	94	40,5	
Kapsül İnvazyonu	Yok	164	88,2	204	87,9	0,940
	Var	22	11,8	28	12,1	
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	166	89,2	201	86,6	0,418
	Var	20	10,8	31	13,4	
Vasküler İnvazyon	Yok	155	83,3	195	84,1	0,843
	Var	31	16,7	37	15,9	
Lenfatik İnvazyon	Yok	151	81,2	191	82,3	0,763
	Var	35	18,8	41	17,7	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	177	95,2	214	92,2	0,227
	Var	9	4,8	18	7,8	
Tümör Çapı	<1 cm	77	41,4	102	44,0	0,881
	1-2 cm	60	32,3	76	32,8	
	2-4 cm	35	18,8	37	15,9	
	>4 cm	14	7,5	17	7,3	
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	161	86,6	192	82,8	0,408
	Sadece santral	15	8,1	28	12,1	
	Santral ve Lateral	10	5,4	12	5,2	

Ki Kare Testi

Ekstratiroidal yayılım anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,418).
Vasküler invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,843).
Lenfatik invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,763).
Lenf nodu tutulumu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,227).
Tümör çapı anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,881).
Tümör tipi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,533).
Lenf nodu diseksiyonu yapılması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,408) (Tablo 21).

B kan grubu ile B olmayan kan grupları (Non-B) karşılaştırıldığında ise;
Cinsiyet parametresi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,177).
Usg'de nodül çapı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,270) .
Usg'de nodül sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,197).
Usg'de kalsifikasyon sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,262).
Bethesda skorlaması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,380).
Ameliyat tipleri anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,731).
Multifokalite anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,630).
Kapsül invazyonu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,102).
Ekstratiroidal yayılım anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,457).
Vasküler invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,448).
Lenfatik invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,096).
Lenf nodu tutulumu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,147).
Tümör çapı anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,626).
Tümör tipi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,706).
Lenf nodu diseksiyonu yapılması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,194) (Tablo 22).

AB kan grubu ile AB olmayan kan grupları (Non-AB) karşılaştırıldığında ise;
Cinsiyet parametresi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,503).
Usg'de nodül çapı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,699).
Usg'de nodül sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,929).
Usg'de kalsifikasyon sayısı anlamlı fark göstermiyordu (p=0,131).
Bethesda skorlaması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,528).
Ameliyat tipleri anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,617) (Tablo 23).

Tablo 22: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin B ile Non-B Grupları Arasında Karşılaştırılması

		B		Non-B		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	52	77,6	296	84,3	0,177
	Erkek	15	22,4	55	15,7	
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	60	89,6	296	70,8	0,270
	>4 cm	7	10,4	55	15,7	
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	42	62,7	190	54,1	0,197
	Multipl	25	37,3	161	45,9	
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Yok	42	62,7	194	55,3	0,262
	Var	25	37,3	157	44,7	
Bethesda	Non diyagnostik	4	6,0	29	8,3	0,380
	Benign	7	10,4	56	16,0	
	Önemi Belirsiz Atipi	13	19,4	82	23,4	
	Foliküler Neoplazi	0	0	4	1,1	
	Malignite Şüphesi	15	22,4	76	21,7	
	Malign	28	41,8	104	29,6	
Operasyon Tipi	Total	59	88,1	317	89,5	0,731
	Lobektomi	8	11,9	37	10,5	
Patoloji Sonucu	Papiller	63	94	330	94,0	0,706
	Foliküler	1	1,5	10	2,8	
	Medüller	3	4,5	11	3,1	
Multifokalite	Yok	42	62,7	209	59,5	0,63
	Var	25	37,3	142	40,5	
Kapsül İnvazyonu	Yok	55	82,1	313	89,2	0,102
	Var	12	17,9	38	10,8	
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	57	85,1	310	88,3	0,457
	Var	10	14,9	41	11,7	
Vasküler İnvazyon	Yok	54	80,6	296	84,3	0,448
	Var	13	19,4	55	15,7	
Lenfatik İnvazyon	Yok	50	74,6	292	81,8	0,096
	Var	17	25,4	59	16,8	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	60	89,6	331	94,3	0,147
	Var	7	10,4	20	5,7	
Tümör Çapı	<1 cm	27	40,3	152	43,3	0,626
	1-2 cm	26	38,8	110	31,3	
	2-4 cm	9	13,4	63	17,9	
	>4 cm	5	7,5	26	7,4	
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	52	77,6	301	85,8	0,194
	Sadece santral	9	13,4	34	9,7	
	Santral ve Lateral	6	9,0	16	4,6	

Ki Kare Testi

Tablo 23: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin AB ile Non-AB Grupları Arasında Karşılaştırılması

		AB		Non-AB		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	28	83,3	320	82,9	0,503
	Erkek	4	16,7	66	17,1	
Usg'de Nodül Çapı	<4 cm	28	87,5	328	85,0	0,699
	>4 cm	4	12,5	58	15,0	
Usg'de Nodül Sayısı	Soliter	18	56,3	214	55,4	0,929
	Multipl	14	43,8	172	44,6	
Usg'de Kalsifikasyon Varlığı	Yok	14	43,8	222	57,5	0,131
	Var	18	56,3	164	42,5	
Bethesda	Non diyagnostik	2	6,3	31	8,0	0,528
	Benign	7	21,9	56	14,5	
	Önemi Belirsiz Atipi	4	12,5	91	23,6	
	Foliküler Neoplazi	0	0	4	1,0	
	Malignite Şüphesi	6	18,8	85	22,0	
	Malign	13	40,6	119	30,8	
Operasyon Tipi	Total	30	93,7	343	88,9	0,617
	Lobektomi	2	6,3	43	11,1	
Patoloji Sonucu	Papiller	29	90,6	364	94,3	0,623
	Foliküler	1	3,1	10	2,6	
	Medüller	2	6,3	12	3,2	
Multifokalite	Yok	17	53,1	234	60,6	0,405
	Var	15	46,9	152	39,4	
Kapsül İnvazyonu	Yok	27	84,4	341	88,3	0,506
	Var	5	15,6	45	11,7	
Ekstratiroidal Yayılım	Yok	25	78,1	342	81,8	0,082
	Var	7	21,9	44	11,4	
Vasküler İnvazyon	Yok	24	75,0	326	84,5	0,164
	Var	8	25,0	60	15,5	
Lenfatik İnvazyon	Yok	26	81,3	316	81,9	0,931
	Var	6	18,8	70	18,1	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	27	84,4	364	94,3	**0,028**
	Var	5	15,6	22	5,7	
Tümör Çapı	<1 cm	13	40,6	166	43,0	0,937
	1-2 cm	12	37,5	124	32,1	
	2-4 cm	5	15,6	67	17,4	
	>4 cm	2	6,3	29	7,5	
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yok	24	75,0	329	85,2	0,241
	Sadece santral	6	18,8	37	9,6	
	Santral ve Lateral	2	6,3	20	5,2	

Ki Kare Testi

Multifokalite anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,405).

Kapsül invazyonu anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,506).

Ekstratiroidal yayılım anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,082)

Vasküler invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,164).

Lenfatik invazyon anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,931).

Lenf nodu tutulumu kan grubu AB ile Non-AB grup arasında anlamlı farklılık gösteriyordu. AB kan grubu olanlarda Non-AB gruba oranla anlamlı olarak daha fazla lenf nodu tutulumu mevcuttu (**p=0,028**).

Tümör çapı anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,937).

Tümör tipi anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,623).

Lenf nodu diseksiyonu yapılması anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,241) (Tablo 23).

5. TARTIŞMA

Kan grubu antijenleri ile kanser ilişkisi uzun yıllardır merak edilen bir konudur. Pek çok kanser türü ile bağlantısı olup olmadığı araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir.

Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada kan grubu A olan kişilerin A kan grubuna sahip olmayan kişilere göre daha yüksek mide kanserine yakalanma olasılığının olduğu, O kan grubuna sahip olan kişilerin de mide kanseri riskinde azalma olduğunu bulmuştur.(122) Annese ve ark. yaptığı bir çalışmada ise B kan grubuna sahip olan hastalarda pankreas kanserine yakalanma oranında bir artış, O kan grubunda da azalma tespit edilmiştir (123). Wolpin ve ark. yaptığı çalışmada ise O kan grubuna sahip olmayan kişilerin pankreas kanseri geliştirme riskinin fazla olduğu görülmüştür.(124) Yine Ürün ve ark. yaptığı bir çalışmada da O olmayan kan grubu ve Rh negatif hastalarda akciğer kanseri riskini artmış olduğu görülmüştür(125). Bu çalışmalara benzer pek çok çalışma bulunmaktadır (126–129).

Kan grubu ile kanser ilişkisi ile ilgili meta analizler de bulunmaktadır. Zhang ve ark. yaptığı bir meta analizde kan grubu A olan kişilerin A kan grubuna sahip olmayan kişilere göre kansere yakalanma oranlarının daha fazla olduğunu, O kan grubuna sahip olan kişilerin de genel kanser yakalanma oranlarının diğer kan gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır(130). Yine bu çalışmada A kan grubuna sahip olan kişilerin mide, pankreas, meme, over ve nazofarenks kanseri riskinin fazla olduğu, O kan grubuna sahip kişilerin de mide, pankreas, meme, kolorektal, over, özefagus ve nazofarenks kanser riskinin düşük olduğu bulunmuştur.

Kan grupları ile kanser gelişimi arasındaki biyolojik mekanizmalar henüz kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, konuya ilişkin çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. ABO glikoziltransferaz enziminin enzimatik aktivitesinin, tümör oluşumunu teşvik edebilecek moleküllerin biyokimyasal süreçlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ABO gen bölgesinde meydana gelen bazı genetik varyasyonların E-selektin, P-selektin ve ICAM-1 moleküllerinin plazmadaki konsantrasyonlarını değiştirebildiği gösterilmiştir. Bu moleküllerin, kronik enflamasyon süreçlerinde ve bağışıklık hücrelerinin hasarlı dokulara tutunmasını sağlayan mekanizmalarda kilit rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, kan

grubu ile tümör oluşumu arasındaki olası ilişkiyi açıklayabilecek biyolojik bir temel olduğu öne sürülebilir. (131)

ABD Ulusal Kanser Enstitüsüne göre tiroid kanseri insidansı son 20 yılda artış göstermiştir. ABD'de her yıl kansere yakalanan kişilerin %2,2'sini tiroid kanseri oluşturmaktadır. Tüm kanser türleri incelendiğinde 12. en sık kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Türkiye verileri incelendiğinde ise WHO'ya göre insidansı en yüksek 5. malignitedir. WHO'nun 2022 yılı verilerine göre ise ülkemizdeki tiroid kanseri insidansı yüzbinde 18'dir(2). Papiller tiroid kanseri insidansı artmakla birlikte foliküler tiroid kanserinde azalma görülmüştür. Bu durum toplumda iyot kullanımının artması ile ilişkilendirilmiştir.(62) Anaplastik tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin aksine son derece agresiftir ve hastalığa özgü mortalite yüzde 100'e yaklaşır (9).

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi tiroid kanserlerinde de risk faktörlerini bilmek hastalığın erken teşhis ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. ABD verilerine göre erken evre tiroid kanserlerinin 5 yıllık sağkalımı %99,9 iken ileri evre kanserlerde %50,2'ye kadar gerilemektedir. En çok bilinen tiroid kanseri için risk faktörü baş boyun bölgesine radyasyon alma öyküsüdür. Diğer faktörler arasında vücut kitle indeksi, TSH seviyeleri, iyot kullanımı, ailede tiroid kanseri öyküsü olması sıralanabilir.(132) Tiroid kanseri ve kan grubu ilişkisi ile ilgili yeteri kadar kaynak bulunmaması bizi bu konuda araştırma yapmaya sevk etmiştir.

Çalışmamızın ABO ve Rh antijenlerine göre hasta dağılımı Türkiye genelinde ve iller bazında yapılan kan grubu dağılım çalışmalarına bakıldığında benzer dağılım göstermektedir. Yüksel Salduz ve ark. yaptığı bir çalışmada Türkiye'deki ABO ve Rh antijen dağılımı sırasıyla %42.8 hasta A, %42,8 hasta O, %16.4 hasta B, %8 hasta AB, %88.5 hasta Rh pozitif, %11.4 hasta Rh negatif bulunmuştur.(133) Bizim çalışmamızda da %44.5 A, %31.8 hasta O, %16 B ve %7.7 AB kan grubuna sahip idi. %90,9 hasta Rh pozitif, %9,1 hasta Rh negatif idi.

Doğan ve ark. yaptığı bir çalışmada kan grubu ile tiroid kanseri arasında klinik ve patolojik değişkenler ile kan grubu dağılımları (cinsiyet, yaş, tümör evresi, tümör lokalizasyonu ve patolojik tümör varyantı) arasında ilişki bulunamamıştır(134). Bizim çalışmamızda ise yaş parametresi ABO kan grubu açısından anlamlı farklılık göstermemekle birlikte Rh grupları açısından incelendiğinde Rh negatif grupta yaş

parametresinin istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.027). Diğer klinik bulgular tarafımızca da istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Oroei ve ark. yaptığı bir çalışmada A kan grubuna sahip olan kişilerin tiroid kanseri olma sıklığının düşük olduğu gösterilmiştir(135). Tam ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri ile kan grubu arasında bir ilişki bulunamamıştır(136). Zivaljevic ve ark. yaptığı çalışmada B kan grubunun Anaplastik tiroid kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.(137) Bizim çalışmamızda da kan grubu ile tiroid maligniteleri arasında ilişki kurulamamıştır.

Tam ve ark. yaptığı çalışmada B kan grubuna sahip hastalarda, B olmayan kan grubuna sahip hastalara kıyasla ekstratiroidal invazyon oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur(136). Ghunaim ve ark. yaptığı çalışmada AB kan grubuna sahip olan kişilerin AB kan grubu olmayanlara göre daha yüksek vasküler invazyona sahip oldukları görülmüştür(138). Bizim çalışmamızda bu klinikopatolojik özelliklerde istatiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Kamacı ve ark. yaptığı çalışmada Rh negatif grupta lenf tutulumunun daha fazla olduğu bulunmuştur(139). Bizim çalışmamızda lenf nodu tutulumunda AB kan grubuna sahip olan hastalar ile AB kan grubu olmayanlar (Non-AB grup) arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. AB kan grubu olanlarda Non-AB gruba oranla anlamlı olarak daha fazla lenf nodu tutulumu mevcuttur (p=0,028). Aynı durum Rh pozitif grup için de geçerli idi. Rh pozitif grupta lenf nodu tutulumu anlamlı oranda yoktu (p=0.027).

Çalışmanın retrospektif niteliği, hasta takibini kısıtlamış olabilir. Ayrıca, tek merkezli bir çalışma olması, elde edilen sonuçların genel popülasyona genellenmesi konusunda sınırlamalar oluşturabilir. Moleküler ve genetik alt yapının literatürde ve çalışmamızda tam olarak aydınlatılamamış olması da kısıtlama oluşturmuş olabilir. Literatürde bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmaması nedeniyle, mevcut bulgularımızı destekleyecek daha geniş veri setlerine sahip, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. SONUÇ

Çalışmamızda ABO ve Rh kan grubu sistemleri ile tiroid karsinomlarının prevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Klinikopatolojik özellikler incelendiğinde ise yaş parametresinin Rh negatif grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Lenf nodu tutulumu incelendiğinde ise Rh pozitif grupta istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunurken, AB kan grubuna sahip bireylerde AB kan grubuna sahip olmayanlara kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürde bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmaması nedeniyle, mevcut bulgularımızı destekleyecek daha geniş veri setlerine sahip, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. SEER [Internet]. [a.yer 07 Nisan 2025]. Cancer of the Thyroid - Cancer Stat Facts. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html

2. Cancer Today [İnternet]. [a.yer 05 Mayıs 2025]. Erişim adresi: https://gco.iarc.who.int/today/

3. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference Values of Thyroid Volume in a Healthy, Non-iodine-deficient Spanish Population. Horm Metab Res. Eylül 2004;36(9):645-9.

4. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, vd. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Aralık 2015;100(12):4434-40.

5. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, vd. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinologica. Ağustos 1989;121(2):197-202.

6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. Kasım 2009;19(11):1159-65.

7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, vd. 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. 01 Ocak 2016;26(1):1-133.

8. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? Thyroid. Haziran 2017;27(6):751-6.

9. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic Thyroid Cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Haziran 2008;37(2):525-38.

10. Machens A. Abnormal Carcinoembryonic Antigen Levels and Medullary Thyroid Cancer Progression: A Multivariate Analysis. Arch Surg. 01 Mart 2007;142(3):289.

11. Reid ME, Bird GWG. Associations Between Human Red Cell Blood Group Antigens and Disease. Transfusion Medicine Reviews. Ocak 1990;4(1):47-55.

12. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Dan Med Bull. Haziran 1990;37(3):249-63.

13. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's Approach to the Thyroid Gland: Surgical Anatomy and the Importance of Technique. World j surg. Ağustos 2000;24(8):891-7.

14. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. Surg Radiol Anat. 09 Şubat 2007;29(1):21-7.

15. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Pathology Consultation Thyroid Gland Ectopias. Ann Otol Rhinol Laryngol. Aralık 1996;105(12):996-1000.

16. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A, Hojaij FC, Dos Santos LRM. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. Head & Neck. Eylül 1992;14(5):380-3.

17. Lifante JC, McGill J, Murry T, Aviv JE, Inabnet WB. A prospective, randomized trial of nerve monitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy under local/regional anesthesia and IV sedation. Surgery. Aralık 2009;146(6):1167-73.

18. Serpell JW, Yeung MJ, Grodski S. The Motor Fibers of the Recurrent Laryngeal Nerve Are Located in the Anterior Extralaryngeal Branch. Annals of Surgery. Nisan 2009;249(4):648.

19. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology. Otolaryngologic Clinics of North America. Şubat 2004;37(1):25-44.

20. Teitelbaum BJ, Wenig BL. Superior laryngeal nerve injury from thyroid surgery. Head & Neck. Ocak 1995;17(1):36-40.

21. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, vd. Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Surgery Working Group with Participation from the American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, and American Head and Neck Society. Thyroid. Kasım 2009;19(11):1153-8.

22. Paschou SA, Vryonidou A. Origin of Thyroid C Cells: Clinical Interpretation. Eur Thyroid J. 2016;5(4):278-278.

23. Steele SR. The Significance of Incidental Thyroid Abnormalities Identified During Carotid Duplex Ultrasonography. Arch Surg. 01 Ekim 2005;140(10):981.

24. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Kasım 2006;91(11):4295-301.

25. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, vd. Screening for Thyroid Cancer: US

Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 09 Mayıs 2017;317(18):1882.

26. Tan GH, Gharib H. Thyroid Incidentalomas: Management Approaches to Nonpalpable Nodules Discovered Incidentally on Thyroid Imaging. Ann Intern Med. 01 Şubat 1997;126(3):226-31.

27. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, vd. Usefulness of Ultrasonography in the Management of Nodular Thyroid Disease. Ann Intern Med. 07 Kasım 2000;133(9):696-700.

28. Reschini E, Ferrari C, Castellani M, Matheoud R, Paracchi A, Marotta G, vd. The Trapping-Only Nodules of the Thyroid Gland: Prevalence Study. Thyroid. Ağustos 2006;16(8):757-62.

29. Castro MR, Gharib H. Continuing Controversies in the Management of Thyroid Nodules. Ann Intern Med. 07 Haziran 2005;142(11):926-31.

30. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, vd. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Mayıs 2002;87(5):1941-6.

31. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, vd. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. Journal of the American College of Radiology. Mayıs 2017;14(5):587-95.

32. Ha EJ, Shin JH, Na DG, Jung SL, Lee YH, Paik W, vd. Comparison of the diagnostic performance of the modified Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System for thyroid malignancy with three international guidelines. Ultrasonography. Ekim 2021;40(4):594-601.

33. Eidt LB, Nunes de Oliveira C, Lagos YBBD, Solera GLM, Izquierdo R, Meyer EL de S, vd. A prospective comparison of ACR-TIRADS and EU-TIRADS in thyroid nodule assessment for FNA-US. Clinical Endocrinology. 2023;98(3):415-25.

34. Tang AL, Falciglia M, Yang H, Mark JR, Steward DL. Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk Assessment of Thyroid Nodules Selected for Ultrasound Fine-Needle Aspiration. Thyroid. Ağustos 2017;27(8):1077-82.

35. Castellana M, Castellana C, Treglia G, Giorgino F, Giovanella L, Russ G, vd. Performance of Five Ultrasound Risk Stratification Systems in Selecting Thyroid Nodules for FNA. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Mayıs 2020;105(5):1659-69.

36. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy in Evaluation of Nonpalpable Thyroid Nodules. Thyroid. Kasım 1998;8(11):989-95.

37. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. Thyroid. Ocak 2016;26(1):144-9.

38. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV, Vietor NO. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Temmuz 2016;101(7):2853-62.

39. Rink T, Truong PN, Schroth HJ, Diener J, Zimny M, Grünwald F. Calculation and Validation of a Plasma Calcitonin Limit for Early Detection of Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular Thyroid Disease. Thyroid. Nisan 2009;19(4):327-32.

40. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, vd. Predictive Value of Serum Calcitonin Levels for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma in a Cohort of 5817 Consecutive Patients with Thyroid Nodules. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Şubat 2007;92(2):450-5.

41. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Calcitonin Determination in Patients with Nodular Thyroid Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Şubat 2007;92(2):425-7.

42. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, vd. Assessment of Nondiagnostic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspirations of Thyroid Nodules. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Kasım 2002;87(11):4924-7.

43. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim E. How to Manage Thyroid Nodules With Two Consecutive Non-Diagnostic Results on Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration. World j surg. Mart 2012;36(3):586-92.

44. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, vd. The Natural History of Benign Thyroid Nodules. JAMA. 03 Mart 2015;313(9):926.

45. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, vd. Value of US Correlation of a Thyroid Nodule with Initially Benign Cytologic Results. Radiology. Ocak 2010;254(1):292-300.

46. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, vd. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer. 12 Kasım 2007;111(6):508-16.

47. Wang CCC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, vd. A Large Multicenter Correlation Study of Thyroid Nodule Cytopathology and Histopathology. Thyroid. Mart 2011;21(3):243-51.

48. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated Fine-Needle Aspiration of the Thyroid in Benign Nodular Thyroid Disease: Critical Evaluation of Long-Term Follow-Up. Thyroid. Mart 2005;15(3):274-8.

49. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the Optimal Time Interval for Repeat Evaluation After a Benign Thyroid Nodule Aspiration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Şubat 2014;99(2):510-6.

50. Noel JE. Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules.

51. Sasaki T, Miyauchi A, Fujishima M, Ito Y, Kudo T, Noda T, vd. Comparison of Postoperative Unfavorable Events in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Immediate Surgery Versus Conversion Surgery Following Active Surveillance. Thyroid. 01 Şubat 2023;33(2):186-91.

52. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. Nisan 2006;6(4):292-306.

53. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary Thyroid Carcinoma Tall Cell Variant. Thyroid. Kasım 2008;18(11):1179-81.

54. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic Implications of the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: The American Journal of Surgical Pathology. Ocak 1988;12(1):22-7.

55. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. The American Journal of Medicine. Kasım 1994;97(5):418-28.

56. Momesso DP, Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Haziran 2014;43(2):401-21.

57. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, vd. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid. 01 Ekim 2015;25(10):1106-14.

58. Machens A, Holzhausen H, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma: A comparative analysis. Cancer. Haziran 2005;103(11):2269-73.

59. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME. Different Features of Pulmonary Metastases in Differentiated Thyroid Cancer: Natural History and Multivariate Statistical Analysis of Prognostic Variables.

60. Lee J, Lee E, Kim Y. Clinicopathologic significance of *BRAF* V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: A meta-analysis. Cancer. Temmuz 2007;110(1):38-46.

61. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High Recurrent Rate of Multicentric Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. Eylül 2009;16(9):2609-16.

62. Pettersson B, Adami H, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958–1981, by histopathologic type. Intl Journal of Cancer. 22 Nisan 1991;48(1):28-33.

63. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, vd. *ras* Mutations Are Associated With Aggressive Tumor Phenotypes and Poor Prognosis in Thyroid Cancer. JCO. 01 Eylül 2003;21(17):3226-35.

64. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocrine Related Cancer. 01 Haziran 2005;12(2):245-62.

65. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological Patterns of Locoregional Recurrence in Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland. Thyroid. Temmuz 2012;22(7):690-4.

66. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, vd. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. Cancer. 15 Mart 2004;100(6):1123-9.

67. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Early Recurrence of Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma Predicts a Worse Outcome. Thyroid. Ekim 2009;19(10):1053-9.

68. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. Current Opinion in Oncology. Ocak 2014;26(1):45-50.

69. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, vd. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Ağustos 2022;20(8):925-51.

70. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, vd. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. Thyroid. Aralık 2006;16(12):1229-42.

71. Fogelfeld L, Wiviott MBT, Shore-Freedman E, Blend M, Bekerman C, Pinsky S, vd. Recurrence of Thyroid Nodules after Surgical Removal in Patients Irradiated in Childhood for Benign Conditions. N Engl J Med. 30 Mart 1989;320(13):835-40.

72. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, vd. Recurrence After Treatment of Micropapillary Thyroid Cancer. Thyroid. Ekim 2009;19(10):1043-8.

73. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, vd. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery. Aralık 2003;134(6):946-54.

74. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, vd. Ultrasonographically and Anatomopathologically Detectable Node Metastases in the Lateral Compartment as Indicators of Worse Relapse-free Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. World j surg. Temmuz 2005;29(7):917-20.

75. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, vd. Prophylactic Central Neck Dissection and Local Recurrence in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol. Aralık 2010;17(12):3287-93.

76. Ark N, Zemo S, Nolen D, Holsinger FC, Weber RS. Management of Locally Invasive Well-Differentiated Thyroid Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. Ocak 2008;17(1):145-55.

77. BaUantyne AJ. Resections of the Upper Aerodigestive Tract for Locally lnvasive Thyroid Cancer.

78. Serpell JW, Phan D. SAFETY OF TOTAL THYROIDECTOMY. ANZ Journal of Surgery. Ocak 2007;77(1-2):15-9.

79. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, vd. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996: An American College of Surgeons Commission on Cancer patient care evaluation study. Cancer. 01 Temmuz 2000;89(1):202-17.

80. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihnér E, Wallin G, vd. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. Langenbecks Arch Surg. Eylül 2008;393(5):667-73.

81. Lee DY, Seok J, Jeong WJ, Ahn SH. Prediction of thyroid hormone supplementation after thyroid lobectomy. Journal of Surgical Research. Ocak 2015;193(1):273-8.

82. Biondi B, Cooper DS. Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. Şubat 2010;20(2):135-46.

83. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, vd. A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Nisan 2003;88(4):1433-41.

84. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, vd. Change of Serum Antithyroglobulin Antibody Levels Is Useful for Prediction of Clinical Recurrence in Thyroglobulin-Negative Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Aralık 2008;93(12):4683-9.

85. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, vd. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. J Clin Endocrinol Metab. 01 Temmuz 2016;101(7):2692-700.

86. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, vd. Ultrasound Criteria of Malignancy for Cervical Lymph Nodes in Patients Followed Up for Differentiated Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Eylül 2007;92(9):3590-4.

87. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 10 Mayıs 2006;295(18):2164.

88. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Pathogenesis and Emerging Therapies. Clin Oncol (R Coll Radiol). Ağustos 2010;22(6):486-97.

89. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. J Oncol. 2011;2011:542358.

90. Nel CJC, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McCONAHEY WM, Taylor WF, vd. Anaplastic Carcinoma of the Thyroid: A Clinicopathologic Study of 82 Cases. Mayo Clinic Proceedings. Ocak 1985;60(1):51-8.

91. Moore JH, Bacharach B, Choi HY. Anaplastic transformation of metastatic follicular carcinoma of the thyroid. Journal of Surgical Oncology. Ağustos 1985;29(4):216-21.

92. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, vd. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution. Surgery. Aralık 2001;130(6):1028-34.

93. Murabe H, Akamizu T, Kubota A, Kusaka S. Anaplastic Thyroid Carcinoma with Prominent Cardiac Metastasis, Accompanied by a Marked Leukocytosis with a Neutrophilia and High GM-CSF Level in Serum. Intern Med. 1992;31(9):1107-11.

94. Pierie JPEN, Muzikansky A, Gaz RD, Faquin WC, Ott MJ. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol. Ocak 2002;9(1):57-64.

95. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, vd. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid. 01 Mart 2021;31(3):337-86.

96. Smith AL, Williams MD, Stewart J, Wang W, Krishnamurthy S, Cabanillas ME, vd. Utility of the BRAF p.V600E immunoperoxidase stain in FNA direct smears and cell block preparations from patients with thyroid carcinoma. Cancer Cytopathology. Haziran 2018;126(6):406-13.

97. Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillot S, vd. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Aralık 2010;37(12):2277-85.

98. Perrier ND, Brierley J, Tuttle RM. Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma: Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual Eighth Edition. CA Cancer J Clin. Ocak 2018;68(1):55-63.

99. Hu S, Helman SN, Hanly E, Likhterov I. The role of surgery in anaplastic thyroid cancer: A systematic review. American Journal of Otolaryngology. Mayıs 2017;38(3):337-50.

100. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, vd. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. Kasım 2004;60(4):1137-43.

101. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Lu C, vd. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in $BRAF^{V600E}$ -Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid. 01 Ağustos 2019;29(8):1036-43.

102. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, vd. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. Haziran 2015;25(6):567-610.

103. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logroño R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: Report of six cases and review of the literature. Diagnostic Cytopathology. Mayıs 2007;35(5):285-92.

104. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary Thyroid Cancer Responsiveness to Pentagastrin Stimulation: An Early Surrogate Parameter of Tumor Dissemination? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Haziran 2008;93(6):2234-8.

105. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, vd. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. European Journal of Endocrinology. Şubat 2008;158(2):239-46.

106. Machens A, Dralle H. Biomarker-Based Risk Stratification for Previously Untreated Medullary Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Haziran 2010;95(6):2655-63.

107. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, vd. Prognostic Significance of Somatic *RET* Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Mart 2008;93(3):682-7.

108. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma: Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer. 15 Nisan 1996;77(8):1556-65.

109. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, vd. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. JCO. 01 Ocak 2022;40(1):96-104.

110. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. British Journal of Surgery. 03 Nisan 2008;95(5):586-91.

111. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive Iodine in the Treatment of Medullary Carcinoma of the Thyroid*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Temmuz 1983;57(1):124-8.

112. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to Initial Therapy Predicts Clinical Outcomes in Medullary Thyroid Cancer. Thyroid. Şubat 2015;25(2):242-9.

113. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: Moving beyond static anatomic staging. Oral Oncology. Temmuz 2013;49(7):695-701.

114. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, vd. Rationale for Central and Bilateral Lymph Node Dissection in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Mayıs 2003;88(5):2070-5.

115. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 01 Mart 2000;88(5):1139-48.

116. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. Prognostic Impact of Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen Doubling-Times in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Kasım 2005;90(11):6077-84.

117. Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. Transfusion. Şubat 2010;50(2):281-9.

118. Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: Strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. Transfusion and Apheresis Science. Şubat 2010;42(1):83-8.

119. Van Kim CL, Colin Y, Cartron JP. Rh proteins: Key structural and functional components of the red cell membrane. Blood Reviews. Mart 2006;20(2):93-110.

120. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood. 15 Ocak 2000;95(2):375-87.

121. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO Blood Group, Helicobacter pylori Seropositivity, and Risk of Pancreatic Cancer: A Case-Control Study. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 07 Nisan 2010;102(7):502-5.

122. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, vd. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. IJMS. 17 Ekim 2012;13(10):13308-21.

123. Annese V, Minervini M, Gabbrielli A, Gambassi G, Manna R. ABO blood groups and cancer of the pancreas. Int J Pancreatol. Mart 1990;6(2):81.

124. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, vd. ABO Blood Group and the Risk of Pancreatic Cancer. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 18 Mart 2009;101(6):424-31.

125. Urun Y, Utkan G, Cangir AK, Oksuzoglu OB, Ozdemir N, Oztuna DG, vd. Association of ABO Blood Group and Risk of Lung Cancer in a Multicenter Study in Turkey. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 30 Mayıs 2013;14(5):2801-3.

126. Guleria K, Singh HP, Kaur H, Sambyal V. ABO Blood Groups in Gastrointestinal Tract (GIT) and Breast Carcinoma Patients. The Anthropologist. Temmuz 2005;7(3):189-92.

127. Khalili H, Wolpin BM, Huang ES, Giovannucci EL, Kraft P, Fuchs CS, vd. ABO Blood Group and Risk of Colorectal Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 01 Mayıs 2011;20(5):1017-20.

128. Joh HK, Cho E, Choueiri TK. ABO blood group and risk of renal cell cancer. Cancer Epidemiology. Aralık 2012;36(6):528-32.

129. Shi H, Yao J, Jiang C, Xu W, Jiang Z, Chen Y, vd. ABO blood types and head and neck cancer: a systematic review with meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 15 Ekim 2024;14(10):e088016.

130. Zhang BL, He N, Huang YB, Song FJ, Chen KX. ABO Blood Groups and Risk of Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 15 Haziran 2014;15(11):4643-50.

131. Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. Ağustos 2012;49(4):137-49.

132. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. Journal of Cancer Epidemiology. 2013;2013(1):965212.

133. Yuksel Salduz Zİ, Cetin G, Karatoprak C, Ozder A, Bilginc M, Gultepe I, vd. ABO and Rh Blood Group Distribution in İstanbul Province (Turkey). Istanbul Med J. 08 Ekim 2015;16(3):98-100.

134. Dogan O. Evaluation of ABO/Rh blood group distributions in papillary thyroid cancer patients. Medicine (Baltimore). 11 Ağustos 2023;102(32):e34564.

135. Oroei M. The Estimation of Thyroid Cancer Risk based on Type 2 Diabetes Mellitus and ABO Blood Group. TJ Oncol [Internet]. 2020 [a.yer 19 Nisan 2025]; Erişim adresi: http://onkder.org/pdf/pdf_TOD_1114.pdf

136. Tam AA, Özdemir D, Fakı S, Bilginer MC, Ersoy R, Çakır B. ABO Blood Groups, Rh Factor, and Thyroid Cancer Risk: To 'B' or Not to 'B'. Endocrine Research. 02 Nisan 2020;45(2):137-46.

137. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Paunovic I, Diklic A, Kalezic N, Marinkovic J, vd. Risk Factors for Anaplastic Thyroid Cancer. International Journal of Endocrinology. 2014;2014:1-6.

138. Ghunaim M, Alkhalifah Z, Almontashri A, Aljehani M, Alhammadi M, Bahakim A, vd. Research Title: ABO Blood Types Can Play a Role in Determining Prognosis of Thyroid Cancer in Adult Patients: A Single-centre Retrospective Study. [Internet]. In Review; 2023 [a.yer 12 Mayıs 2025]. Erişim adresi: https://www.researchsquare.com/article/rs-3597876/v1

139. Kamacı İ, Soylu S, Teksöz S. Do rhesus factor and ABO blood group influence the risk of papillary thyroid cancer? Eur Surg [Internet]. 30 Nisan 2025 [a.yer 12 Mayıs 2025]; Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s10353-025-00869-y