

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNUN
ERKEN TEŞHİSİNE YÖNELİK NODÜLER
TİROİD HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
RUTİN KALSİTONİN TARAMASI
YAPILMALI MIDIR?**

Dr. RUGİYYA ZEYNALOVA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

EYLÜL 2021

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNUN
ERKEN TEŞHİSİNE YÖNELİK NODÜLER
TİROİD HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
RUTİN KALSİTONİN TARAMASI
YAPILMALI MIDIR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. RUGİYYA ZEYNALOVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. TEVFİK DEMİR

İZMİR

EYLÜL 2021

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	1
Teşekkür	iv
Tablolar ve Şekiller Dizini.....	v
Kısaltmalar	vi
Özet.....	viii
Summary	x
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1.Tiroid bezi	3
2.1.1Morfolojisi	3
2.1.2.Embriyolojisi.....	3
2.1.3Anatomisi	5
2.1.4.Fizyolojisi.....	5
2.2.Tiroid Nodülü.....	8
2.2.1.Tiroid Nodülünün Tanımı	8
2.2.2.Epidemiyolojisi	8
2.2.3.Histopatogenezi.....	9
2.2.4.Klinik Yaklaşım	10
2.2.4.1.Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.2.4.2.Tiroid Fonksiyon Testleri.....	11

2.2.4.3.Tiroid Ultrasonografisi.....	12
2.2.4.4.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	15
2.2.4.5.Diğer Görüntüleme Yöntemleri	15
2.2.4.6 Tedavi.....	15
2.3.Tiroid Tümörleri	16
2.3.1.Epidemiyolojisi	16
2.3.2.Etiyopatogenezi.....	17
2.3.3.Tiroid Tümörlerinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri	18
2.4.Medüller Tiroid Karsinomu	19
2.4.1.Klasifikasyon ve Epidemiyolojisi	19
2.4.1.1.Sporadik Medüller Tiroid Karsinomu.....	19
2.4.1.2.MEN 2A Sendromu	20
2.4.1.3.MEN 2B Sendromu.....	20
2.4.1.4.Familiyal Medüller Tiroid Karsinomu	21
2.4.2.Klinik ve Tanısal Yaklaşım.....	21
2.4.2.1.Moleküler Biyoloji-Ret Mutasyonları.....	21
2.4.2.2.Tümör Belirteçleri.....	21
2.4.2.3.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	22
2.4.2.4.Görüntüleme Yöntemleri	23
2.4.3.Evreleme	24
2.4.4.Tedavi.....	25
2.4.4.1.Cerrahi Yöntem.....	25

2.4.4.2.Radyoterapi	26
2.4.4.2.Hedefe Yönelik Tedavi	26
2.4.5.Hasta İzlemi	27
2.4.6.Prognoz	28
3.Gereç ve Yöntem	29
3.1.Etik Kurul Onayı.....	29
3.2.Olguların Seçimi	29
3.2.1.Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	29
3.2.2.Dışlama Kriterleri.....	29
3.3.Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler.....	29
3.4.İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4.Bulgular.....	31
4.1.Hastaların Demografik Özellikleri.....	31
4.2.Hastaların Klinik,Laboratuvar ve Patolojik Özellikleri	31
4.3.Medüller Tiroid Karsinom Tanısı Alan Hastaların Özellikleri	36
5.Tartışma	40
6.Sonuç	44
7.Kaynaklar	45

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde her türlü ilgi ve emeği esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr.Tevfik DEMİR'e

Eğitim sürecimde İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran anabilim dalı başkanlarından Prof. Dr. Fatoş ÖNEN, Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR ve Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN'a,

Tezimin oluşturulmasında yardım ve destekleri olan değerli hocam Prof. Dr. Serkan YENER başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her an her koşulda yanımda olan, beni karşılıksız koşulsuz seven sevgili annem,babam,kardeşlerim ve değerli eşim'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Rugiyya ZEYNALOVA

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Tiroid bezinin anatomik görüntüsü

Şekil 2.Tiroid bezinin histolojik yapısı

Şekil 3.Tiroid Hormon Sentezinin Aşamaları

Şekil 4.Süngerimsi yapıda ve kistik komponentli tiroid nodülü

Şekil 5.Pseudonodüler görünümlü tiroid bezi

Şekil 6.Çalışma akış şeması

Şekil 7.MTK'nın Ultrasonografik Görüntüsü

Şekil 8.Yeni tanı MTK hastalarının kısa özeti

Tablo 1.Kategorik türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 2. Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 3.Hastaların patoloji sonuç sınıflaması

Tablo 4.MTK tanılı hastaların CT seviyeleri

KISALTMALAR

CT: Kalsitonin

CEA:Karsinoembriyonik antijen

MTK: Medüller tiroid karsinomu

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

DM : Diyabetes Mellitus

HT:Hipertansiyon

KAH:Koroner arter hastalığı

KBH:Kronik böbrek hastalığı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

USG : Ultrasonografi

HT : Hipertansiyon

PTK: Papiller tiroid kanseri

FTK: Folliküler tiroid kanseri

HHC: Hürthle hücreli karsinom

İİAB:İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TRH:Tiroid releasing hormon

TSH:Tiroid Stimulan hormon

rT3 : Reverse T3

TSHR :Tiroid Stimulan hormon reseptörü

VEGF/VPF:Vaskuler endotelyal growth factor/vaskuler permeability factor

TPO : Tiroid peroksidaz

FT4:Free T4(serbest T4)

TG:Tiroglobulin

EGF:Epidermal büyüme faktörü

ATA: American Thyroid Association

AACE:American Association of Clinical Endocrinology

ACE:American College of Endocrinology

ETA:European Thyroid Association

ÖZET

Medüller Tiroid Karsinomunun Erken Teşhisine Yönelik Nodüler Tiroid Hastalığı Olan Hastalarda Rutin Kalsitonin Taraması Yapılmalı Mıdır?

AMAÇ : Kalsitonin tiroid bezinin nöroendokrin yapıdaki parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen ve aynı zamanda medüller tiroid karsinomunun (MTK) teşhis ve takibi açısından hassas ve değerli bir tümör belirteçidir. Çalışmamızda nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda rutin kalsitonin değeri bakılarak medüller tiroid karsinomunun erken teşhis edilmesine yönelik yapacağı katkının değerlendirilmesini amaçladık.

YÖNTEM : Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında kalsitonin(CT) değeri bakılan, yaşı 18 ve üzeri olan ,toplam 3494 hastadan nodüler tiroid hastalığı nedeniyle takip edilen 2543 hasta dahil edildi. Bazal kalsitonin değeri >10 pg/ml olup nodüler tiroid hastalığı olan 93 hastanın istatistik veri analizi yapıldı. Daha önce teşhis edilmiş bilinen MTK tanısı olan, ailesel MEN sendromu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR :2543 nodüler tiroid hastasının 1951'i(%77) kadın, 592'si(%23) erkekti. Yaş aralığı 19-104 arası olarak değerlendirildi. Bazal CT >10 pg/ml olan 93 nodüler tiroid hastasının ise ortalama tanı yaşı $54.08 \pm 14,40$ 'dı. Hastaların 36'sı(%38,7)kadın, 57'si(%61,3) erkekti. Olası yalancı pozitiflik nedenleri; hastaların %24,7'inde böbrek yetmezliği, %7,5'inde otoimmün tiroid hastalığı, %1,1'inde gebelik, %11,8'inde bakteriyel enfeksiyon, %1,1'inde alkol kullanımı, %8,6'sında β -bloker kullanımı, %5,4'ünde farklı bir nöroendokrin tümör, %21,5'inde papiller kanser idi . CT>10 pg/ml olan 93 nodüler tiroid hastasının 12'sinde nodül ileri tetkiğinde kalsitoninden önce farklı araştırma yöntemleri kullanılarak MTK teşhisi konulmuştur. Nodül ileri tetkik edilirken ilk kalsitonin değeri bakılan ve yüksek saptanan, sonrasında opere olup kesin patoloji tanısı MTK olarak değerlendirilen hasta sayısı 5 (%5,4) idi.

Tiroid nodülü araştırılırken rutin kalsitonin bakılarak elde edilen MTK prevalansı %0,2 olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA : Tiroid nodülü olan hastalardan rutin kalsitonin bakılmasının önem ve anlamına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan diğer çalışmaların genel sonuçlarını ve kendi çalışmamızı da göz önünde bulundurduğumuzda, CT değerinin tüm nodüler tiroid hastalığı olan hastalardan rutin bakılması yerine, öncelikle klinik ve ultrason bulguları malign şüpheli ve/ve ya iiab sonucu malign şüpheli, belirsiz sitoloji olan hastalardan bakılmasının daha anlamlı olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak; kalsitonin testi tiroid nodüllerinde medüller tiroid karsinomunu saptamak için hassas ve spesifik bir belirteç olabilir, ancak gerek maliyet gerekse de testin kısıtlılığına neden olan sebeplere bağlı (kalsitoninin yalancı pozitif ve yalancı negatiflik nedenleri) kalsitoninin rutin bakılması hala tartışma konusudur ve testin anlamlılığı açısından daha fazla randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER : Nodüler Tiroid Hastalığı, Medüller Tiroid Karsinomu, Kalsitonin

SUMMARY

For Early Detection of Medullary Thyroid Carcinoma Should Routine Calcitonin Screening Be Performed In Patients With Nodular Thyroid Disease?

OBJECTIVE : Calcitonin is a sensitive and valuable tumor marker synthesized by Parafollicular or C cells in the neuroendocrine structure of the thyroid gland and is also used in the diagnosis and follow-up of medullary thyroid carcinoma. The aim of our study; this study aims to evaluate its contribution to the early diagnosis of medullary thyroid carcinoma by evaluating the value of routine calcitonin in patients with nodular thyroid disease.

METHODS:Our study included 2543 patients with nodular thyroid disease out of 3494 patients aged 18 and over, whose calcitonin levels were measured between 2010 and 2020 in the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University. Statistical data analysis of 93 patients with basal calcitonin value >10 pg/ml and nodular thyroid disease were performed. Patients with previously diagnosed MTC and familial MEN syndrome had been excluded from the study. The patients were evaluated retrospectively.

RESULTS : Of the 2629 nodular thyroid patients, 1952(%77) were female and 592(%23) were male. Age range evaluated as 19-104. The mean age at diagnosis was 54.08 ± 14.40 in 93 nodular thyroid patients with baseline CT>10 pg/ml. Thirty-six (38.7%) of the patients were female and 57 (61.3%) were male. Possible causes of false positives; kidney failure in 24.7% of patients, autoimmune thyroid disease in 7.5%, pregnancy in 1.1%, bacterial infection in 11.8%, alcohol use in 1.1%, 8.6% β -blockers were used in, 5.4% had a different neuroendocrine tumor, and 21.5% had papillary ca. In 12 of 93 nodular thyroid patients with CT>10 pg/ml, MTC was diagnosed using different research methods before calcitonin in the nodule advanced examination. While the nodule was investigated further, the number of patients whose first calcitonin value

was checked and it was found to be high was 5 (5.4%) patients who were operated on and the definitive pathology diagnosis was MTC. The prevalence of MTC obtained by routine calcitonin testing while investigating the thyroid nodule was evaluated as 0.2%.

CONCLUSION : Various studies have been conducted on the importance and meaning of routine calcitonin monitoring in patients with thyroid nodules. According to the general results of other studies and our study, was proposed that it would be more meaningful to measure the CT value primarily from patients with suspected malignant clinical and ultrasound findings and/or malignant suspected malignancy as a result of FNA and with uncertain cytology, instead of routinely checking the CT values in all patients with nodular thyroid disease. In conclusion, the calcitonin test may be a sensitive and specific marker for detecting medullary thyroid carcinoma in thyroid nodules, however, routine evaluation of calcitonin due to both cost and reasons causing the limitation of the test (false positive and false negative causes of calcitonin) is still a matter of debate and more randomized multicenter studies are needed in terms of the significance of the test.

KEY WORDS : Nodular Thyroid Disease, Medullary Thyroid Carcinoma, Calcitonin

1.GİRİŞ VE AMAC

Normal tiroid bezi histolojik olarak iki ana parankimal hücre tipinden oluşur. Folliküler hücreler, kolloidal follikülleri oluşturur, iyotu konsantre eder ve tiroid hormonları üretir. Bu hücreler, hem iyi farklılaşmış kanserlere (yani, papiller ve folliküler) hem de anaplastik tiroid kanserine yol açar. İkinci hücre tipi, C veya parafolliküler hücre, kalsitonin hormonu üretir ve medüller tiroid karsinomunun orijin hücresidir [4].

Tiroid nodülleri yaygın görülmekte olup kadınlarda ve erkeklerde ele gelen nodül insidansı sırasıyla yaklaşık %5 ve 1'dir[1] [5]. Tiroid kanseri nadir görülen bir malignitedir ve insanlarda malign neoplazmaların %1'den azını oluşturur, ancak endokrin sistemin en yaygın kanseridir ve endokrin kanserinden ölümlerin çoğundan sorumludur [2]. Tiroid kanser tipleri: papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri, hürthle hücreli karsinom, medüller tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid kanseri. Bu alt gruplar saldırganlık ve prognoz açısından farklılık gösterir [6]. PTK, FTK ve HCC'yi içeren farklılaştırılmış tiroid kanserleri en yaygın türlerdir. DTK'lar folliküler tiroid hücrelerinden oluşur. Daha az agresif bir yapıya ve dolayısıyla en iyi prognoza sahiptirler. Kötü diferansiye tiroid karsinomları farklılaşma eksikliği ve daha yüksek metastaz eğilimi gösterir [7] [8].

Medüller tiroid karsinomu (MTK), kalsitonin salgılayan tiroid parafolliküler C hücrelerinden gelişir. MTK, nodüler tiroid hastalıklarında % 1-2 insidans ile tiroid kanserlerinin % 5-10'unu oluşturur [3]. Sporadik ve ailesel formda ortaya çıkar. Ailesel MTK feokromositoma ve paratiroid adenomu veya hiperplazi ile ilişkili olduğunda, MEN tip IIa denir. Sendrom, mukozal nöromata veya marfanoid habitus ile ilişkili olduğunda, buna MEN tip IIb veya tip III denir. Ailesel MTK, paratiroid adenomu, hipofiz adenomu ile birlikte olduğunda buna tip IV denir. Serum kalsitonin ölçümü, tercih edilen tanı yöntemidir [9]. Teşhis genellikle, nodal metastaz ile ilişkili soliter bir nodül ile konur ve biyolojik belirteci olan yüksek bir bazal kalsitonin seviyesi ile doğrulanır. MTK, sporadik bir form olarak ve vakanın yaklaşık% 30'unda, proto-onkogen RET'in germ hattı mutasyonu ile ilişkili kalıtsal dominant bir hastalık olan çoklu endokrin neoplazi sendromunun bir parçası olan ailesel bir form şeklinde mevcut

olabilir. Hem biyolojik (CT) hem de genetik (RET) belirteçler, MTK'nın optimal tanı ve tedavisine izin verir [3].

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen 32 amino asit uzunluğunda bir polipeptiddir. Kalsitonin, MTK için hassas bir belirteç olarak kabul edilir, bu nedenle erken teşhis ve cerrahi tedavi, MTK'nın klinik prognozunu iyileştirmeye yardımcı olabilir [10]. Son 15 yılda yapılan çok sayıda klinik çalışma, tiroid nodülü olan hastalarda serum kalsitonin değerinin bakılması tümörün erken evrelerinde bile MTK'nın hassas tespitinin mümkün olduğunu göstermiştir [11-24]. Kalsitonin tayini, özellikle küçük tümörlerde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve sitoloji gibi diğer tanı yöntemlerinden üstündür(12). Bazal kalsitonin değeri ile MTK tümör boyutu arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0.77$) vardır(21). Birkaç istisna dışında [12][19] [25], 10 pg / ml bazal kalsitonin değeri, tiroid nodülü olan hastalarda MTK'nın saptanması için yapılan klinik çalışmalarda tanısal eşik değer olarak tanımlanmıştır [11] [13] [14] [16] [17] [18] [20] [21] [22] [23].

Tez çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde 2010-2020 yılları arasında nodüler tiroid hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda bakılan kalsitonin değerleri retrospektif incelenerek Medüller tiroid karsinomunun erken teşhisine yapacağı katkıdan bahs edilecektir.

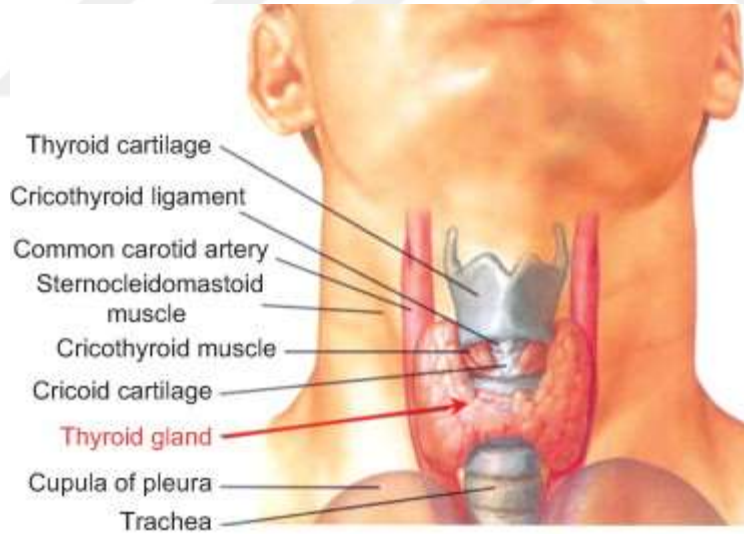
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Morfolojisi

İnsan tiroid bezi boynun ön alt kısmında, krikoid kıkırdağın hemen altında trakeanın önünde bulunur (Şekil 1). Bez, trakeanın her iki yanında yer alan iki lobdan ve bu lobları birbirine bağlayan isthmusdan oluşur [88]. Embriyonik tiroglossal kanalın bir kalıntısı şeklinde üçüncü bir yapı olan piramidal lob, bazen isthmustan kraniala doğru uzanan parmak benzeri bir çıkıntı olarak da görülür [89]. Sağlıklı bireyde tiroid bezi yaklaşık 20 g ağırlığındadır , ancak uzun bir süre boyunca yoğun bir şekilde uyarıldığında bazen birkaç yüz gram ağırlığa ulaşabilir. Çok bariz olabilen tiroid bezinin bu şekilde büyümesine guatr denir ve tiroid hastalığının en yaygın belirtilerinden biridir [90] .

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik görüntüsü



**Tiroid lezyonları atlası, Feriha Öz, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005.*

2.1.2. Embriyolojisi

Tiroid bezi, endokrin bezler içinde embriyolojik açıdan ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Bez, gelişen farenks tabanının median

yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim bölgesi foramen çekum olup tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasında yerleşir.

Birinci ve ikinci brankial arklardan oluşan tuberkulum impar (median dil tomurcuğu) ve bunun lateralindeki iki adet lateral dil tomurcuğu (tuberkulum laterale) dilin ön 2/3'ünü oluşturur. Kopula ise (hipobrankial çıkıntı) 3. ve 4. arklardan gelişerek dilin posterior 1/3'ünü oluşturur. Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül başlangıçta gelişmekte olan miyokardial hücrelere bitişiktir. Gelişim süresince bu median divertikül, miyokard hücrelerini takip ederek kaudala doğru yer değiştirmeye başlar. Bu primordial hücreleri dil kökü-farengeal tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı, önce içi boş bir yapı iken daha sonra içi dolar; iki loblu bir şekil alır ve 50. gün civarında boyundaki son pozisyonuna ulaşır. Boyunda iniş sırasında bez hyoid kemiğin ve daha sonra da larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu alır. Tiroid yedinci gestasyonel haftada inişini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur [98].

Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayı civarında fragmente olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasında, orta hatta ufak bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal ucundaki hücreler tiroid dokusuna diferansiye olarak bezin piramidal lobunu oluşturur. Bu sırada loblar ultimobrankial yapı ile temas eder ve tiroid bezinin içinde C hücrelerini geliştirir. Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşerek organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloidsiz folliküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde kolloid birikmeye başlar. Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişirler, ancak iyodid konsantrasyonları ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftayı bulur [99].

2.1.3. Anatomisi

Tiroid bezi, üst trakeanın orta hattında ikinci ve üçüncü trakeal halkalardan geçen isthmus ile birbirine bağlanan iki loba bölünmüştür. Anatomik pozisyonunda, tiroid bezi sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında ve krikoid kıkırdak, trakeal halkaların önünde yerleşir. Laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur ve tipik olarak C5-T1 vertebral seviyelerine karşılık gelir. Tiroid, lateral asıcı bağ veya Berry bağı olarak adlandırılan bağ dokusunun konsolidasyonu yoluyla trakeaya bağlanır. Bu bağ, tiroid loblarının her birini trakeaya bağlar. Tiroid bezi, özofagus, farinks ve trakea ile birlikte, pretrakeal fasya ile bağlı olan boynun visseral kompartımanında bulunur [93].

Tiroid bezi merkezinde bulunan isthmus ve simetrik olan lateral loblara sahiptir. Tiroid bezi tipik olarak her bir lobun en arka kısmında Zuckerkandl tüberkülü olarak adlandırılan piramidal bir uzantı içerir. Bu genel özelliklerine rağmen tiroid bezinin birçok morfolojik varyasyona sahip olduğu bilinmektedir. Tiroid bezinin konumu ve çeşitli yapılarla yakın ilişkisi, klinik önemi olan çeşitli cerrahi hususları beraberinde getirir [95].

Tiroid bezi son derece zengin kanlanması olan bir bezdir. Üst ve alt tiroid arterlerinden kan alır. Bu eşleştirilmiş damarlar, bezin üst ve alt yönünü besler [94].

Nüfusun %10'unda tiroid ima arteri olarak bilinen ek bir arter vardır. En yaygın olarak brakiosefalik gövdeden kaynaklanır, isthmus ile ön tiroid bezini besler.

Tiroid bezi üst, orta ve alt tiroid venlerine sahip olup, orta ve üst tiroid venleri boynun her iki tarafındaki iç juguler vene akar. Alt tiroid veninin drenajı, subklavyen veya brakiosefalik venlere olabilir.

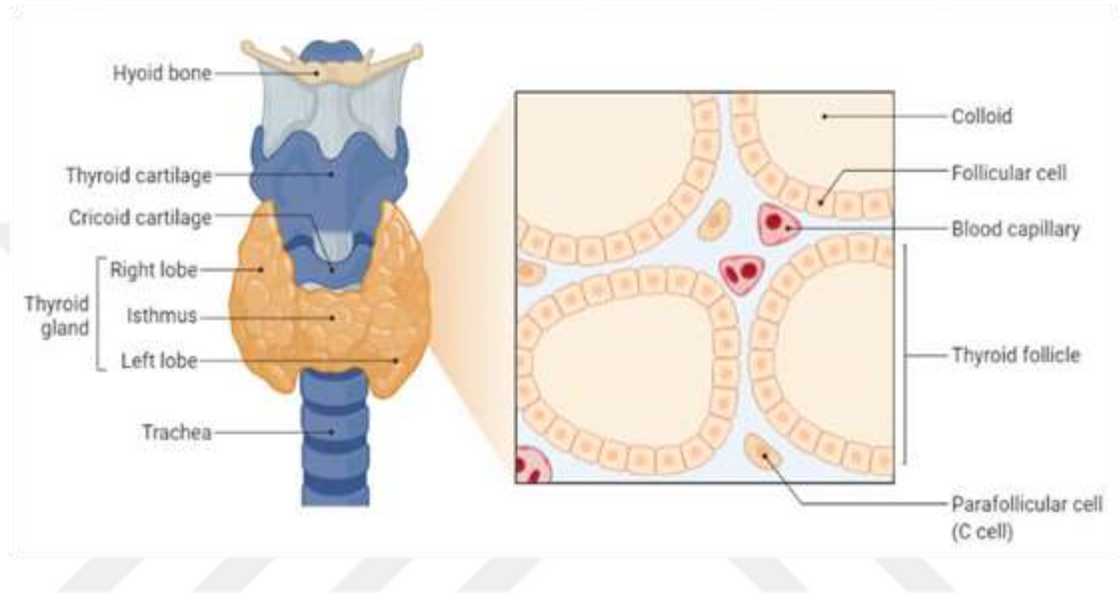
Tiroid bezinin lenfatik drenajı alt derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal düğümleri içerir. Paratrakeal ve alt derin servikal düğümler, özellikle isthmus ve alt lateral loblardan lenfatik drenaj alır. Tiroid bezinin üst kısımları, üst pretrakeal ve servikal düğümlere drene olur [96].

2.1.4. Fizyolojisi

Tiroid bezinin dokusu çoğunlukla tiroid foliküllerinden oluşur. Folikül merkezinde kolloid adı verilen yapışkan sıvı ile dolu boşluk mevcut. Foliküller tiroid

hormonunun üretim merkezidir ve bu üretim özellikle iyoda bağlıdır. Foliküler hücrelere ek olarak, tiroid bezi parafoliküler hücreler içerir(Şekil 2). Bu hücreler tarafından ise kalsitonin sentezi gerçekleşir [97].

Şekil 2.Tiroid bezinin histolojik yapısı



** Tiroid Ve Paratiroid Cerrahisi Atlası, Selçuk Özarmağan, Türk Cerrahi Derneği, 2010.*

Tiroid bezi ön hipofiz bezi ve hipotalamus ile birlikte hipotalamik-hipofiz-tiroid aksını oluşturarak vücut metabolizması üzerine etki eder. Tiroid hormonunun düzenlenmesi hipotalamustan başlar. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon ön hipofiz bezine ilk olarak etki eder. TRH, ön hipofizdeki tirotropin hücrelerini uyarak tiroid uyarıcı hormonun salınımına neden olur ve son olarak TSH uyarısı ile tiroid hormon üretimi gerçekleşir [102].

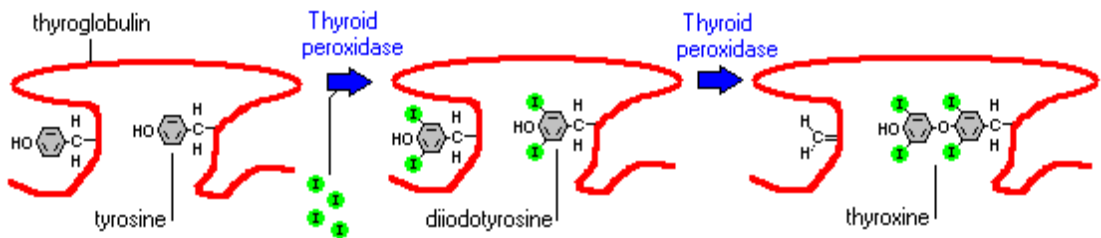
Tiroid bezi tarafından üretilen ana hormonlar tiroksin veya tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironin (T3)'tür. %90 inaktif tiroid hormonu veya tiroksin (T4) ve %10 aktif tiroid hormonu veya triiyodotironin (T3) üretir. T4, karaciğer ve böbrekler gibi yüksek kan akımı olan dokularda tip 1 deiyodinaz tarafından periferik olarak T3'e dönüştürülür. Beyinde T4, glial hücreler tarafından üretilen tip 2 deiyodinaz tarafından aktif T3'e dönüştürülür. Üçüncü iyodotironin, ters T3 veya rT3 olarak adlandırılır. rT3

aktif değildir ve T4'ten tip 3 deiyodinaz aktivitesi ile oluşur (100). Bu ana hormonların yanı sıra, tiroid parafoliküler hücreler tarafından 32 aminoasitten oluşan bir glikoprotein olan kalsitonin sentezlenir. Kalsitonin kandaki artan kalsiyum düzeyine yanıt olarak salınır ve etkisini kemikler üzerinden osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek, dolayısıyla kalsiyumun kana salınımını azaltarak gerçekleştirir. Hatta bu nedenle kemik koruyucu etkisi olduğu için osteoporoz tedavisinde kullanılan ikincil ajanlar listesindedir [101].

Tiroid hormonlarının sentezi iki temel hammadde gerektirir:

- Tirozinler; Bir tiroglobulin molekülü, 134 tirozin içerir, ancak bunların sadece bir kısmı aslında T4 ve T3'ü sentezlemek için kullanılır.
- İyodür (I^-), tiroid epitel hücrelerinin dış plazma membranlarında bulunan sodyum iyodür simportörü tarafından kandan alınır. Hücrenin içine girdikten sonra iyodür, tiroglobulin ile birlikte folikülün lümenine taşınır. Tiroid hormonlarının üretimi, tiroid epitel hücrelerinin apikal (kolloide bakan) plazma zarında bulunan ayrılmaz bir zar proteini olan tiroid peroksidaz enzimi tarafından gerçekleştirilir (Şekil 3). Tiroid peroksidaz iki ardışık reaksiyonu katalize eder:
- Tiroglobulin üzerinde tirozinlerin iyodinasyonu ("iyodür organifikasyonu" olarak da bilinir).
- İki iyodotirozinden tiroksin veya triiyodotironin sentezi.

Şekil 3. Tiroid Hormon Sentezinin Aşamaları



Tiroid hormonları, tiroid epitel hücrelerinin lizozomlarında sindirilerek tiroglobulin yapı iskelelerinden çıkarılır, hedef hücrelere taşınmak üzere taşıyıcı proteinlere bağlanarak kana geçer [104].

Tiroid hormonları, çoğu dokuda çeşitli metabolik aktiviteleri uyarak bazal metabolizma hızında artışa neden olur. Lipid metabolizması üzerine olan etkileri ile yağ mobilizasyonunu uyarak plazmada yağ asidi konsantrasyonlarının artmasına ve ayrıca birçok dokuda yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olurlar. Tiroid hormonları, glukozun hücrelere insüline bağımlı girişinin arttırılması ve serbest glukoz üretmek için artan glukoneogenez ve glikojenoliz de dahil olmak üzere karbonhidrat metabolizmasının tüm aşamalarında fonksiyonel aktivite gösterir. Büyüme ve gelişme üzerine önemli etkisi olan tiroid hormonları aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerinde kalp atış hızını, kalp kasılmasını ve kalp debisini artırır. Ayrıca, birçok organa kan akışının artmasına yol açan vazodilatasyona da neden olurlar. Tiroid hormonlarının hem azalmış, hem de artmış konsantrasyonları zihinsel durumda değişikliklere yol açar. Tiroid hormon eksikliğinde birey zihinsel olarak halsiz hissetmeye eğilimlidir, hormon fazlalığı ise endişe ve gerginliğe neden olur. Üreme sistemi üzerine de etkisi olan tiroid hormonlarının yetersizlik tablosu olan hipotiroidizm genellikle infertilite ile ilişkilidir [103].

2.2. Tiroid Nodülü

2.2.1. Tiroid Nodülünün tanımı

Tiroid nodülü , tiroid bezinde yer kaplayan ve normal tiroid dokusu içindeki bir alanın aşırı büyümesi, yapısal ve/veya fonksiyonel dönüşümü ile karakterize edilen kıvam olarak farklı, radyolojik olarak sınırları ayrılabilen küresel veya ovoid şekilli lezyonlardır [105].

Tiroid disfonksiyonu, otoimmün tiroid hastalığı, tiroidit ve tiroid malignitesi yokluğunda basit nodül olarak tanımlanabilir.

2.2.2. Epidemiyolojisi

Tiroid nodülleri yaygındır ve genellikle iyi huyludur. Nodüler tiroid hastalığının bildirilen prevalansı, çalışılan popülasyona ve nodülleri saptamak için kullanılan yöntemlere bağlıdır. Nodül insidansı yaşla birlikte artar ve kadınlarda, iyot eksikliği olan kişilerde ve radyasyona maruz kalanlarda sıklığı artar. Çok sayıda çalışma, palpasyonla %2-6, ultrasonla %19-35 ve otopsi verilerinde %8-65 prevalans olduğunu

göstermektedir. Klinik pratikte hassas görüntülemenin yaygın kullanımı ile tesadüfi tiroid nodülleri artan sıklıkta keşfedilmektedir [108].

Palpe edilebilen tüm nodüllerin yaklaşık yüzde 5'i malign olduğu için, tiroid nodüllerini değerlendirmenin temel amacı maligniteyi dışlamaktır [105].

2.2.3. Histopatogenezi.

Tiroid nodülü oluşumu, genetik ve/veya epigenetik mekanizmalar nedeniyle tiroid heterojenitesinin bir amplifikasyonu olarak düşünülebilir. Tiroid nodüllerinin farklı histolojik özelliklere sahip beş tipi mevcut olup; hiperplastik, neoplastik, kolloid, kistik ve tiroiditik nodüllerdir [109].

Hiperplastik: Tirosit proliferasyonu sonucu oluşur ve TSH'nın kontrolü altındadır. Tiroid hiperplazisinin başlatılmasında foliküler hücreler, stromal aparat ve lenfositler tarafından salınan bir çok parakrin ve otokrin faktörlerin rolü mevcuttur. Büyüme esas olarak TSHR, cAMP ve PKA(protein kinaz A) yoluyla gerçekleşir. Yapıcı cAMP aşırı üretiminin Gs proteininin nokta mutasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir .

Neoplastik: Tiroid malignitelerinde birkaç aktif onkogen tanımlanmıştır. Tiroid karsinogenezi ile ilgili onkogenler şunlardır: mutasyona uğramış TSHR ve gsp (cAMP'nin yapısal aktivasyonu); TRK -trizoin kinaz(NGF için reseptör); RET/PTC (tirozin kinaz reseptörünün fosforilasyonu) – bu onkojenin bir izoformu radyasyonla indüklenir: ras (mitojenik sinyalleri ileten Gs Adenilat siklazı stimule eden g proteini-proteinlerini kodlar); ve c-MET (hepatosit büyüme faktörü için reseptör).

Kolloid: Epitelin düzleşmesi ve konsantre bir tiroglobulin(hTg) çözeltisinden oluşan viskoz materyal içeren foliküllerin dilatasyonu kolloid nodülün oluşumuna neden olur. Deneysel olarak, bir iyot yükü tiroid hiperplazisini kolloid bir özelliğe dönüştürebilir; bununla birlikte, hastaların klinik geçmişinde nadiren bir iyot yükü bulunur. Patogenez için yeni bir ipucu, kolloidin ilgili bir bölümünün (%10-20), hTg'nin polimerik bir biçimde sıkıştırıldığı çözünmeyen globüllerden oluştuğunun bulunmasından gelir.

Kistik: Tiroid nodüllerinin %15 ila %40'ının kısmen veya tamamen kistik olduğu tahmin edilmektedir. 'Gerçek kist' nadirdir; belirtilen kistik nodüllerin çoğu nekroz ve kollikasyonu takip eden 'psödokistler'dir. Daha yakın zamanlarda VEGF/VPF'nin yeni

ve tekrarlayan kistlerin kaynağı olduğu bulunmuştur. İmmünotoksik ve apoptotik mekanizmalar da öne sürülmüştür.

Tiroiditik: Nodüler lenfositik tiroidit (NLT) iki farklı antite içerir:

- Hiperplastik veya normal bir bezde nodül olarak büyüyen lenfosit tiroiditi
- Aynı nodülde tiroidin diğer nodüler hastalıklarıyla ilişkili lenfosit tiroiditi: papiller tiroid karsinomu ve lenfomanın kronik lenfositik tiroiditi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [110].

2.2.4. Klinik Yaklaşım

2.2.4.1. Anamnez Ve Fizik Muayene

Tiroid nodüllerinin klinik önemi, maligniteyi dışlamakla (tüm tiroid nodüllerinin %4.0 ila %6.5'i), fonksiyonel durumlarını ve bası semptomlarının varlığını değerlendirmekten ibarettir [111].

Çoğu tiroid nodülü semptomlara neden olmaz (yani asemptomatikler) ve genel olarak iyi huyludur. Bir nodül hiperaktif ise hastalar hipertiroidizmin belirti ve semptomlarını yaşayabilir. Çok büyük nodüllerde yutma güçlüğü, düz yatarken basınç veya nefes darlığı gibi kompresif semptomlar izlenebilir. Bası semptomları, büyümüş lenf düğümleri, ses kısıklığı ve/veya hızla büyüyen tiroid nodülü ileri değerlendirme gerektirir [127].

Tiroid nodülleri hiperfonksiyonel olabilir ve multinodüler guatr şeklinde izlenebilir. Teşhis genellikle kliniklidir. Klinik olarak veya tesadüfen tiroid nodülü saptanan bir hastanın ilk değerlendirmesi, ayrıntılı ve ilgili bir öykü artı fizik muayeneyi içermelidir. Özellikle kanser için risk faktörleri araştırılmalıdır. Risk faktörlerine ailede tiroid kanseri öyküsü, baş, boyun ve/veya göğüsten radyasyona maruz kalma öyküsü, hastanın 20 yaşından küçük, 70 yaşından büyük olması ,erkek cinsiyet , nodülün çok sert yapıda olması, büyümüş lenf nodları ve/veya ses kısıklığı aittir [128].

İleri anamnez ve fizik muayene sonrasında değerlendirmenin bir parçası olan tsh bakılmalıdır, gereklilik halinde T4 gibi diğer tiroid fonksiyon testleri ve ileriye yönelik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi gerekebilir [127].

2.2.4.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıklarının teşhisinde tarama testi olarak TSH kullanılmaktadır. TSH'deki değişiklikler, genellikle tiroid hormonlarının gerçek seviyesinin çok yüksek veya çok düşük hale gelmesinden önce meydana gelen bir "erken uyarı sistemi" işlevi görebilir. Yüksek bir TSH seviyesi, tiroid bezinin yeterli tiroid hormonu üretmediğini gösterir (birincil hipotiroidizm). TSH seviyesinin düşük olduğu durum ise genellikle tiroidin çok fazla tiroid hormonu ürettiğini (hipertiroidizm) gösterir. Bazen, düşük TSH, hipofiz bezindeki tiroidi uyarmak için yeterli TSH üretmesini engelleyen (ikincil hipotiroidizm) bir anormallikten kaynaklanabilir [132].

Tiroid nodülü olan bir hastada TSH'nın baskılı olması durumunda hiper ve hipoaktivite ayırımının yapılması gerekiyor. İleri değerlendirme açısından hasta sintigrafi görüntüleme yöntemine yönlendirilebilir [129].

Tiroid bezi tarafından salgılanan başlıca tiroid hormonu, dört iyot atomu içerdiğinden T4 olarak da adlandırılan tiroksindir. T4 kanda dolaşan tiroid hormonunun ana formudur. Serbest ve total T4 şeklinde mevcut olup serbest T4 plazma proteinine bağlı olmayan halidir [131].

Total T4 hamilelik, akut, kronik ve aktif hepatit, HIV, östrojen, tamoksifen, raloksifen gibi östrojen içerikli preparatlar, eroin, biotin, klofibrat, fenotiazin, 5-florurasil gibi ilaçlar ve patofizyolojik olaylara bağlı artabilir. Bu nedenle serbest T4 düzeyi TSH ile kontrol edildiğinde tiroid bezinin çalışma kapasitesini daha doğru bir şekilde yansıtır [130].

T3 testleri genellikle hipertiroidizmi teşhis etmede veya hipertiroidizmin ciddiyetini belirlemede faydalıdır. Hipertiroidi olan hastalarda yüksek T3 seviyesi görülür. Hipotiroidizmde T3 en son etkilenen tiroid hormonu olup yüksek TSH ve düşük T4 düzeylerine rağmen T3 normal izlenebilir [130].

Reverse T3, yapısal olarak T3'e çok benzeyen biyolojik olarak aktif olmayan bir proteindir. Vücutta normal olarak bir miktar ters T3 üretilir, ancak daha sonra hızla yıkımı gerçekleşir. Sağlıklı, hastaneye yatmamış kişilerde ters T3 ölçümü tiroid bezinin

Çalışma düzeyini belirlemede yardımcı olmaz ve klinik olarak yararlı değildir [129] [130].

Tiroid hastalığına yönelik bakılan bir diğer önemli laboratuvar tetkiklere tiroid otoimmün antikorları ait olup bunlara anti-tiroid peroksidaz (Anti TPO), anti-tiroglobulin (Anti TG) ve TSH reseptör antikorı (TRAB) dahildir. Özellikle hipotiroidili bir hastada pozitif anti-tiroid peroksidaz ve/veya anti-tiroglobulin antikorları, Hashimoto tiroiditi açısından anlamlıdır. Ancak otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidizmin ilk tanısında antikor tespiti yardımcı olurken tedaviye yanıt ve genel hastalık takiplerinde TSH ve FT4 bize gerçek tiroid fonksiyonu veya seviyeleri hakkında bilgi verir [133] [134].

Tiroglobulin , normal tiroid hücreleri ve tiroid kanseri hücreleri tarafından üretilen bir proteindir. Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaz. En sık diferansiye tiroid kanseri ameliyatı geçirmiş hastalarda cerrahi tedavi sonrası izlemde kullanılır [135].

2.2.4.3. Tiroid Ultrasonografisi

Ultrasonografi tiroid nodülünün değerlendirilmesine dair hızlı,güvenli ve hassas bir yöntemdir. Bu görüntüleme yöntemi ile nodül boyutu, sayısı ve konturu ile ilişkili olan eko sinyali de dahil olmak üzere nodülün morfolojik özellikleri,halo, kolloid, kalsifikasyon ve vasküler paternler gibi ek tanısal özellikler de ayrıntılı olarak değerlendirilir [106].

Tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi (TI-RADS) genellikle ultrason özelliklerine dayanan, tiroid lezyonları için çeşitli risk sınıflandırma sistemini ifade eder [107].

Kategori tanımları

- **TI-RADS 1:** Normal tiroid bezi
- **TI-RADS 2 :** İyi huylu durumlar (%0 malignite riski)
- **TI-RADS 3 :** Muhtemelen iyi huylu nodüller (<%5 malignite)
- **TI-RADS 4 :** şüpheli nodüller (%5-80 malignite)

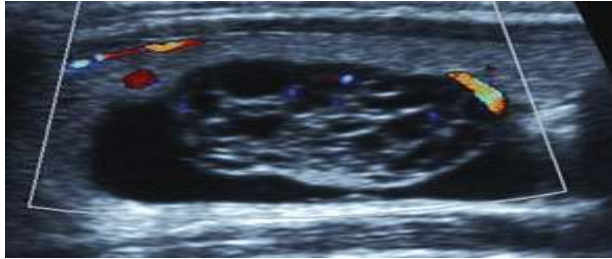
- **TI-RADS 4a** : Belirsiz (%5-10 malignite)
- **TI-RADS 4b** : Şüpheli (%10-80 malignite)
- **TI-RADS 5** : Muhtemelen malign nodüller (>%80 malignite)
- **TI-RADS 6** : Biyopsi ile kanıtlanmış malignite

TI-RADS 1: Normal tiroid bezi

TI-RADS 2 kategorisi

- Kolloid tip 1: Hiperekoik ,damarsız
- Kolloid tip 2: Hiperekoik ekojenite,vaskülarize, süngerimsi görünüm
- Kolloid tip 3: Karışık ekojenite veya hiperekoik-izoeoik, görünüm,vaskülarize

Şekil 4. Süngerimsi yapıda ve kistik componentli tiroid nodülü



**Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim dalı'na aittir.*

Şekil 5. Pseudonoduler görünümlü tiroid bezi.



**Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim dalı'na aittir.*

TI-RADS 3 kategorisi

- Izoekoik,hiperekoik görünüm,periferik damarlanmanın olması

TI-RADS 4A kategorisi

- Basit neoplastik patern: katı veya karışık hiperekoik, izoekoik veya hipoekoik; ince bir kapsül ile kapsüllenmiş
- De Quervain paterni: hipoekoik, sınırları belirsiz, kalsifikasyonsuz

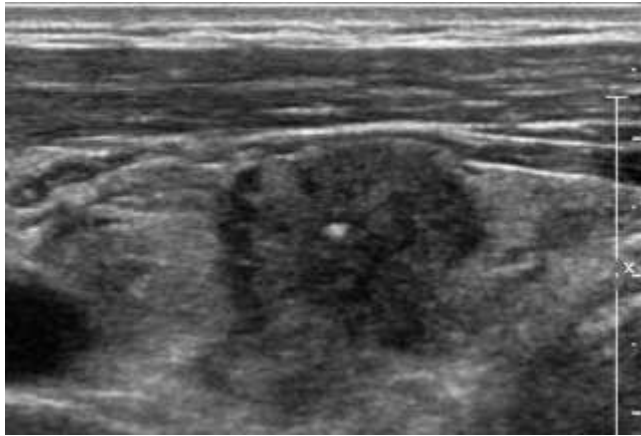
TI-RADS 4B kategorisi

- Şüpheli neoplastik patern: hiperekoik, izoekoik veya hipoekoik; kalın bir kapsül ile kapsüllenmiş; hipervaskülarize; kalsifikasyonlu (kaba veya mikrokalsifikasyon)
- Malign patern A: hipoekoik, düzensiz sınırlarla kapsüllenmemiş, penetran damarlar

TI-RADS 5 kategorisi

- Malign patern B: izoekoik veya hipoekoik, kapsüllenmemiş, hipervaskülarize, çoklu periferik mikrokalsifikasyonlar
- Malignite paterni C: karışık ekojenite veya hiperekoik noktalar olmadan izoekoik, kapsüllenmemiş, hipervaskülarize

Şekil 6. MTK'nın Ultrasonografik Görüntüsü



**Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim dalı'na aittir.*

Genel olarak TI-RADS 4 ve 5 nodüllerinden biyopsi alınması gerektiği belirtilmiştir [136].

2.2.4.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi(İİAB)

İİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli yeri olmakla beraber cerrahi öncesinde seçim yapılmasını kolaylaştırdığı için maliyeti önemli ölçüde azaltmıştır. Sitolojik incelemede tanısal açıdan yetersiz ve hücresel foliküler neoplaziler şeklinde sonuçlar olsa da nodül değerlendirilmesinde önemi unutulmamalıdır. İyi huylu nodüllerin dikkatli klinik takibi ve kötü huylu nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması önerilir. Şüpheli sitolojik sonuçlar da kesin değildir ve %20'lik bir malign tutulum olasılığı ile ilişkilidir; netleştirmek için cerrahi tedavi gerekebilir [137].

2.2.4.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Nükleer tıp, ultrason (Usg), Bilgisayarlı tomografi(BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), tiroid bezini değerlendirmek için kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir. Tüm bu teknikler tiroid bezi hakkında yapısal bilgi verir ve tiroid nodüllerinin yerini ve boyutunu gösterir. Görüntüleme yöntemleri tekrarlayan tiroid kanserlerinin değerlendirilmesinde de anlamlı öneme sahiptir. BT göğüs ve karın lokalizasyonlu uzak metastazları belirlemede çok faydalıdır. Nükleer tıp taraması diferansiye tiroid kanserlerinin uzak metastazlarını tespit edebilir. MRG tekrarlayan tiroid kanseri olasılığını değerlendirmek için kullanılabilir ancak nispeten yüksek maliyeti nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha az kullanılır [138].

Tiroid sintigrafisi farklı radyonüklidlerin alım derecesine dayalı olarak tiroidin fonksiyonel tasvirini oluşturan bir nükleer tıp yöntemidir, ayrıca tiroid bezinin boyutunu, şeklini ve konumunu belirler. Görüntülemede sıcak ve soğuk nodül ayırımı yapılır. Sıcak nodüller sıklıkla iyi huyludur. En sık kullanılan madde radyoaktif teknesyum-99 m' dir [139].

2.2.4.6. Tedavi

Nodül özelliğine göre tedavi kararı verilir. Benign nodül varlığında aralıklarla fizik muayene ve tiroid fonksiyon testleri ile yakın izlem önerilir. Usg ile takip yapılır. Takiplerde nodul özelliğinde değişiklik izlenirse biyopsi gerekebilir.

Hipotiroidizm izlenen hastada tiroid hormon replasman tedavisi verilir. Benign olmasına rağmen çok büyük olup bası semptomlarına neden olan nodüllerde cerrahi tedavi genel olarak tercih edilir [111].

Hipertiroidizmi olan nodül tedavisinde tedavi seçeneklerinden biri radyoaktif iyot tedavisidir. Bu tedavi nodüllerin küçülmesine ve hipertiroidizmin belirti ve semptomlarının genellikle iki ila üç ay içinde azalmasına neden olur. Bir diğer tedavi ise hipertiroidizm semptomlarını azaltmak için metimazol gibi bir antitiroid tedavi ve beta bloker gibi ilaçlarla olur. Ancak antitiroidal tedavi yan etkileri açısından yakın izlemde ve dikkatli kullanılmaktadır. Bu tedavilere yanıt alınmaması durumunda cerrahi tedavi tercih edilebilir [140].

Malign nodüllerin asıl tedavi şekli cerrahi tedavi olup yapılan cerrahi boyuta göre postop dönemde kalıcı levotiroksin tedavisi tercih edilebilir [140].

2.3. Tiroid Tümörleri

Tiroid tümörleri en sık görülen endokrin neoplazileridir. Bu tümörlerin çoğu iyi huylu hiperplastik veya kolloid nodüller veya iyi huylu foliküler adenomlardır. Ancak tıbbi müdahale edilen lezyonların %5 ila %10'u karsinomdur. Öykü, klinik bulgular, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi tanı için temel dayanaklardır [112].

2.3.1. Epidemiyolojisi

Tiroid neoplazmaları üç ana kategoriye ayrılır: epitelyal, epitelyal olmayan ve ikincil. Tiroidin çoğu primer epitelyal tümörleri foliküler hücrelerden gelişir. Bunlara foliküler adenom ve karsinom (hürthle ve hürthle olmayan), papiller karsinom ve varyantları dahildir. Diğer primer epitelyal tümörler arasında medüller karsinom, karışık medüller ve foliküler karsinomlar, insüler ve zayıf diferansiye karsinom, anaplastik karsinom ve en az görülen skuamöz karsinom ve ilgili tümörler bulunur. Epitelyal olmayan tümörler nadirdir; en yaygın olanları malign lenfoma ve mezenkimal elementlerden kaynaklanan tümörleri içerir. İkincil tümörler genellikle akciğer, böbrek ve memeden kaynaklanan tiroide metastatik tümörleri temsil eder [141].

Soliter nodüllerin prevalansı %1-5 arasındadır. Bu nodüllerin sadece %2 ila 12'si kanserdir. Foliküler hücrelerden gelişen papiller ve foliküler karsinomlar en yaygın tiplerdir ve kadınlarda daha sık görülür. Tiroid kanserinin en yaygın patolojik tipi ~%70'ini oluşturan papiller adenokarsinomdur, bunu foliküler adenokarsinom, medüller

karsinom ve farklılaşmamış karsinom izlemektedir [142]. Her ikisinin de iyi bir prognozu vardır. Medüller karsinom, parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Ailevi formlar araştırılmalıdır. Anaplastik karsinom ve diğer malign tümörler daha az sıklıkta görülür ancak kötü prognoza sahiptir [141].

Tiroid kanseri en sık genç yaş gruplarında görülür [113]. Literatürde, başlangıç yaşı yaşamın ikinci, üçüncü ve dördüncü dekatlarında en yüksek insidansla, çan ağacı şeklinde bir eğri olarak görünmektedir. Bununla birlikte, son 20 yılda, yaşamın dördüncü ve beşinci dekatlarında tiroid kanseri insidansında bir artış olmuştur [114]. Artan tanılar, başka nedenlerle yapılan ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme çalışmalarında tesadüfi tümör bulgularına bağlanabilir [138].

2.3.2. Etiyopatogenezi

Tümör gelişiminde rol oynayan etiyolojik faktörlere dış etkenler, yapısal yatkınlıklar ve genetik etiyolojik faktörler dahildir [115]. Tümör(TM) onkogenezinde en çok çalışılan risk faktörü, çocukluk döneminde radyasyona maruz kalmak olup tiroid karsinomlarının gelişme riskini önemli ölçüde artıran çok sayıda yayında doğrulanmıştır [116]. Hiroşima ve Nagazaki popülasyonunda tiroid karsinomu gelişiminde radyasyon maruziyetinin zararlı etkisine ilişkin gerçekler daha sonra Çernobil nükleer santral kazasından sonra doğrulandı. Özellikle en genç nüfusta 4 yaşına kadar olan yaş grubunda, kazadan sonraki ilk 3 – 4 yılda bile görülme sıklığında artış tespit edildi. Pediatrik tiroid karsinomlarında en yüksek insidans artışı Çernobil bölgesinde ve Belarus'ta Gomel yerinde ¹³¹ I radyoizotopa maruz kalma sonucu tespit edildi ve ek predispozan faktör popülasyonun iyot eksikliği idi [117].

TM' nin etyopatogenezindeki diğer bir çevresel faktörün diyetle iyot alımı (iyot eksikliği veya fazlalığı) olduğu varsayılmaktadır [118]. Düşük ama aynı zamanda yüksek iyot alımının TSH' de değişikliklere neden olabileceği iyi bilinen bir gerçektir. İyot eksikliği, TSH artışına neden olarak doğrudan kanserojen ajan gibi değil daha çok promotöre benzer etkiye sahiptir ve TSH uyarımı ile EGF üzerinden hücre proliferasyonu uyarılır [119].

Önceden var olan iyi huylu tiroid hastalığı da TM gelişimi için risk faktörlerinden biridir. Çeşitli vaka kontrol çalışmalarına ve ileriye dönük çalışmalara

göre, hem iyi huylu tiroid nodüler/multinodüler hastalık hem de guatr, otoimmün bozukluklar (Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı), önyargılar dışlanamasa da TM gelişme riskinin artmasında etken olarak tanımlanmaktadır [120].

Puberte sonrası ve reproduktif dönemde kadın ve erkekler arasında TM görülme oranlarındaki anlamlı farklılık nedeniyle tiroid karsinomlarının gelişiminde olası östrojen etkileri öne sürülmüştür. Cheng GG ve arkadaşları, in vitro çalışmalarında tiroid kanser hücrelerinde östrojen reseptörlerinin bulunduğunu gösterdi [121].

Obezite, çok sayıda vaka kontrol çalışması ile tespit edilen bir diğer risk faktörüdür. Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, obez hastalarda TSH artışı ve TSH ile insülin benzeri büyüme faktörü 1 ile MAPK ve PI3K yollarının inaktivasyonu arasındaki etkileşim patogeneizde yer alabilir [122].

Ailesel adenomatöz polipozis ve Cowden hastalığı olan hastalarda yüksek papiller karsinom insidansı kaydedilmiştir. Tiroid karsinomları çoğunlukla sporadiktir, ancak %5'i ailesel görünümündedir ve bu ailelerde predispozan genlerde az sayıda lokus belirlenmiştir [123].

Tiroid kanserlerinin etiyolojisinin önemli bir kısmını çeşitli genetik mutasyonlar oluşturmaktadır. Tiroid kanserlerinin en sık görülen formu olan papiller kanserin patogenezinde BRAF ve RAS mutasyonlarının da rolü gösterilmiştir. Medüller tiroid kanserinin hem sporadik hemde ailesel formlarında RET mutasyonları, anaplastik karsinomlarda p53 mutasyon varlığından çeşitli çalışmalarda bahs edilmiştir [124] [125].

2.3.3. Tiroid Tümörlerinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

Tiroid tümörleri kendi içinde birincil ve ikincil veya metastatik tümörlere ayrılır. Metastatik tiroid tümörleri nadirdir. Primer tiroid tümörlerinin çoğu, tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklanan epitelyal tümörlerdir. Bu gruba iyi huylu foliküler adenom ve kötü huylu iyi diferansiye papiller ve folliküler karsinomlar aittir. Kötü diferansiye ve anaplastik karsinomlar da foliküler hücrelerden kaynaklanır ve bunların çoğunun iyi farklılaşmış papiller veya folliküler karsinomun farklılaşmasının bir sonucu

olarak geliştiğine inanılır. Medüller karsinomlar tiroid parafoliküler veya C hücrelerinden kaynaklanır [126].

2.4. Medüller Tiroid Karsinomu

2.4.1. Klassifikasyon ve Epidemiyolojisi

Medüller tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %4-5'ini oluşturur ve tiroid nodüler hastalıklarının %0.57-1.37'sinde görülür [142]. MTK, tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklandığı için diğer tiroid kanseri türlerinden farklıdır. Bu hücreler tiroid hormonu sentezlemez ve bunun yerine kalsitonin adı verilen farklı bir hormon sentezine neden olurlar [144].

MTK'nın sporadik ve ailesel formları mevcuttur. Tanıların yaklaşık %25'ine kadar ailesel (kalıtsal formlar) oluşturur. Kalıtsal formlar, MEN 2A ve MEN 2B olarak adlandırılan sendromlarda izlenerek diğer endokrin tümörlerle birlikte değerlendirilir. Kalıtsal MTK'ya sahip hastalar genellikle RET proto-onkogen adlı gen mutasyonuna sahiptir. Kalıtsal MTK formuna sahip bir kişinin aile bireylerinde RET protoonkogenindeki mutasyon için bakılan kan testi MTK'nin erken teşhisine yardımcı olur ve bu nedenle profilaktik küratif cerrahi tedavi tercih edilebilir [145] .

2.4.1.1. Sporadik Medüller Tiroid Kanseri

Sporadik MTK genellikle 40'lı ve 50'li yaşlardaki hastalarda görülen ve ya fizik muayene sırasında saptanan, soliter tiroid nodulu olup serum kalsitonin düzeyleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte malign korelasyon gösteren, genelde geç teşhis edilen kanser türüdür. Yavaş bir büyüme ile kendini gösterir ve bölgesel servikal lenf

düğümlerine hızla yayılır. Tanı anında vakaların %70 kadarında lokal servikal metastaz bulunabilir. Uzak metastaz başlıca karaciğer, akciğer, kemik ve beyinde olabilir (146).

Sporadik MTK ailesel MTK'ye göre daha geç başlar, genellikle daha az agresiftir, tiroid nodülü tek taraflı ve tek merkezlidir, MEN2 sendromuna ait ek neoplazi görülmez [146] [147] .

2.4.1.2.MEN 2 A Sendromu

Multiple endokrin neoplazi tip 2A (MEN 2A), tiroidin medüller karsinomu, feokromositoma, paratiroid, hiperplazisi ve ya adenomları(hiperparatiroidizme neden olur) ve bazen kutanöz liken amiloidizis'in de izlendiği kalıtsal bir sendromdur. Klinik özellikler etkilenen glandüler elementlere bağlıdır. Hemen hemen tüm hastalarda medüller tiroid karsinomu vardır . Tümör genellikle çocukluk döneminde gelişir ve tiroid parafoliküler C-hücre hiperplazisi ile başlar [148].

Kutanöz liken amiloidozu, interskapular bölgede veya ekstansör yüzeylerde bulunan kaşıntılı, pullu, papüler bir cilt lezyonu olup bazı MEN 2A türlerinde görülür. Hirschsprung hastalığı, MEN 2A hastalarının %2 ila %5'inde mevcuttur.

MEN 2A tanısında klinik bulgular, bakılan genetik testler, laboratuvar tetkikler ve görüntüleme yöntemleri anlamlı olup serum kalsiyum ve paratiroid hormonu, plazma serbest metanefrinler ve idrar katekolamin seviyeleri, MRG veya BT ile feokromositoma lokalizasyonu belirlenir. Bilateral feokromositoma veya karakteristik endokrin belirtilerinden en az 2'si olan hastalarda da MEN 2A'dan şüphelenilmelidir . Tanı genetik testlerle doğrulanabilir. Medüller tiroid karsinomu vakalarının sadece %25'i ailesel olmasına rağmen, hastalar 35 yaş altında ise, tümörler bilateral veya çok merkezliyse veya aile öyküsünden şüpheleniliyorsa, belirgin sporadik medüller tiroid karsinomu olan kişilere *RET* germ hattı mutasyonları için genetik test yapılması önerilmektedir [148].

2.4.1.3. MEN 2B Sendromu

Multiple endokrin neoplazi tip 2B, medüller tiroid karsinomu, feokromositoma, çoklu mukozal nöromlar, intestinal ganglionöromlar ve sıklıkla marfanoid habitus ve

diğer iskelet anormallikleri ile karakterize otozomal dominant sendromdur. Tanı ve tedavi MEN 2A ile aynıdır [148].

2.4.1.4.Familyal Medüller Tiroid Karsinomu

Ailesel medüller tiroid kanseri kalıtsal bir durumdur ve MEN2'nin bir alt tipidir ve tüm MEN2 vakalarının %10-20'sini oluşturur. FMTK'lı bireylerde MTK gelişme olasılığı yüksektir ve genellikle MEN2 ile ilişkili diğer spesifik endokrin tümörlerinin (feokromositoma veya paratiroid hiperplazisi) gelişme olasılığı daha düşüktür (<%5). Hastalarda bilinen bir aile öyküsü olmasa bile, tüm MTK hastaları için genetik testler gereklidir. Başlama yaşı genellikle diğer MEN2 tiplerine göre daha ileri yaştadır (tipik olarak orta yaş). RET mutasyonu olan bireylerin yaklaşık %80'inin hayatlarının bir noktasında medüller tiroid kanserinin gelişimi izlenmektedir [149].

2.4.2. Klinik ve Tanısal İşlemler

2.4.2.1. Moleküler Biyoloji-Ret Mutasyonları

RET proto-onkogen germ hattı mutasyonları, FMTK gelişimi açısından çok önemlidir ve tek nükleotid polimorfizmlerinin ortaya çıkması sporadik form MTK'larda da izlenebilir. Bugüne kadar toplam FMTK ailelerinde 39 farklı RET germ hattı mutasyonları tanımlanmıştır. En çok etkilenen kodonlar, hücre dışı sistein açısından zengin alanı kodlayan 609, 611, 618, 620 (ekson 10) ve 634 (ekson 11) ve hücre içi tirozin kinazın 768 (ekson 13) ve 804 (ekson 14) kodonlarıdır. Germline RET mutasyonları MEN 2A'nın %98'inde, MEN 2B'nin %95'inde ve FMTK akrabalarının %88'inde gözlenir [82] [83] [84] [85] [86].

2.4.2.2. Tümör Belirteçleri

MTK diğer nöroendokrin tümörlerde izlenen ve ortak metabolik özelliklere neden olan katekolamin, serotonin ve histamin metabolitlerini sentezleme yeteneğine sahiptir. MTK takibinde en faydalı belirteçler plazma kalsitonin ve CEA'dır [149].

Tiroid parafoliküler C hücreleri ve MTK 32 amino asitlik bir polipeptit hormonu olan kalsitonin salgılar. Kalsitonin normalde normal değerin üzerine çıktığında kandaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürme işlevi görür. Ancak medüller

tiroid karsinomlu hastaların dokuları kalsitonine dirençli olduğu için kalsitonin artışına rağmen, düşük serum kalsiyum konsantrasyonlarına (hipokalsemi) sahip değildir [150].

Kalsitonin ve CEA MTK'nın postop takiplerinde ve hastalık izleminde kullanılan tümör markerlarıdır. Ancak CEA, kalsitoninden daha az duyarlı bir biyobelirteçtir; ayrıca intravenöz kalsiyum veya pentagastrin uygulamasından sonra serum CEA seviyeleri artmaz [149].

Kalsitonin düzeyi hakkında bir diğer önemli husus ise MTK dışı nedenlere de bağlı olarak yükselebilmesidir. Bu nedenle kalsitonin MTK teşhisinde yüksek sensitif olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Yalancı pozitiflik nedenlerine nöroendokrin tümörler, böbrek yetmezliği, papiller ve foliküler tiroid karsinomları, guatr, omeprazol (>2-4 ay kullanımı), beta blokerler, glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi aittir. Kalsitonin seviyeleri ile kronik otoimmün tiroidit arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Kalsitonin düzeyleri >100 pg/mL olan hastalarda medüller tiroid karsinomu için yüksek risk (~%90-%100), 10 ila 100 pg/mL arasında olan hastalar (normal değerler: erkekler için <8.5 pg/mL, < Kadınlar için 5.0 pg/mL; immünokemiluminometrik test) medüller tiroid karsinomu için <%25 riske sahiptir [87].

2.4.2.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin ileri değerlendirilmesi ve malign süreçlerin ameliyat öncesi daha erken belirlenmesinde yüksek öneme sahiptir. Genel olarak 1 cm'den büyük tiroid nodül varlığı veya tiroid kanseri için risk faktörleri varsa (özellikle ailede tiroid kanseri öyküsü veya radyasyon tedavisine maruz kalma) veya USG'de şüpheli bulgular varsa, 0,5 cm'den büyük nodüllerden biyopsi alınması uygun görülür. İİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır, ancak özellikle sporadik MTK'da tek başına sitolojik değerlendirmenin düşük duyarlılığı,

etkilenen hastaların yarısından fazlasında optimal bir preoperatif değerlendirme ve ilk cerrahiye yönetme yeteneğini sınırlar [81].

2.4.2.4. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi

Boyun kitleleri ve tiroid nodüllerinin yerleşimi ve özelliklerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi en sık kullanılan ve tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. USG, kanıtlanmış MTK'si olan hastalarda bölgesel nodal metastazların değerlendirilmesinde, şüpheli tekrarlayan hastalık açısından değerlendirmede ve gizli MTK için yüksek riskli hastalarda yardımcı olabilir. Renkli ve Power Doppler teknikleri, servikal lenf nodlarının vasküler paterninin değerlendirilmesinde faydalıdır. Yıkama sıvısında kalstimon tayini ile ince iğne aspirasyonu, MTK'nin preoperatif olarak teşhis edilmesine yardımcı olur [80].

Bilgisayarlı Tomografi

MTK'da BT'nin birincil kullanımı, servikal ve mediastinal lenf nodlarını saptamak ve karakterize etmek ve metastazlara yönelik akciğer parankimini değerlendirmek amaçlıdır. Hepatik metastaz şüphesi olan hastalar için çok fazlı BT taraması yapılır. Bu tarz BT taraması kontrastsız, geç arteriyel faz, portal venöz faz ve gecikmiş faz görüntülemelerini içerir; ancak, MRG tekniklerinden daha az etkilidir. BT, aynı zamanda metastazlara ikincil kemik değişiklikleri hakkında da bilgi sağlar, ancak kemik iliği infiltrasyonu, spinal kanal ve yumuşak dokunun değerlendirilmesi sınırlıdır ve MRG gibi ileri görüntüleme tekniğine ihtiyaç duyulur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG yumuşak dokularda, karın içi lenf düğümlerinde, kemiklerde ve karaciğerde metastatik lezyonların mükemmel bir şekilde görüntülenmesini sağlar ve evrelemede hastalığın yaygınlığının ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olabilir [79].

Nükleer Tıp Teknikleri

MTK'li hastalar için faydalı olabilecek çok sayıda geleneksel (kemik taraması veya metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi) ve ileri (farklı radyofarmasötiklerle PET/CT taramaları) nükleer tıp teknikleri vardır. MTK'de rutin kullanımları hakkında genel bir anlaşma yoktur [77] [78].

2.4.3. Evreleme

Evreleme sistemi klinisyenler tarafından klinik onkolojide prognozu tahmin etmek için kullanılır ve büyük ölçüde TNM evreleme sistemine dayanır [72]. MTK'da sağkalım için ana prognostik faktörlerden biri hastalık evresidir [73]. Diğer tiroid malignitelerinin aksine, MTK radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir çünkü tümörler radyoaktif iyot konsantrasi oluşturmaz [74]. Bu nedenle, cerrahi MTK için birincil küratif tedavidir ve cerrahi rezeksiyonun kapsamı esas olarak birincil tümörün boyutu ve nodal ve uzak metastazların kapsamı tarafından belirlenir. Bu nedenle, uygun bir TNM evreleme sistemi MTK için oldukça önemlidir [75].

TNM sistemi 3 temel bilgiye dayanmaktadır:

T- ana (birincil) tümörün boyutunu ve yakın bölgelere büyüüp büyümediğini gösterir.

N- yakındaki (bölgesel) lenf düğümlerine yayılma derecesini tanımlar.

M- kanserin metastaz yapıp yapmadığını gösterir. (Tiroid kanserinin en yaygın metastaz alanları akciğer, karaciğer ve kemiklerdir.)

Evre I (herhangi bir T, herhangi bir N, M0) : Evre I (T1, N0, M0): Tümör <2 cm ve tiroid dışında yayılmamıştır(T1). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.

Evre II (aşağıdakilerden biri geçerlidir)

T2,N0,M0: Tümör 2-4 cm büyüklüğünde olup tiroid dışına büyümemiştir (T2). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.

T3,N0, M0: Tümör 4 cm'den büyüktür veya tiroidin biraz dışında büyümüştür (T3), ancak yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.

Evre III (T1 ila T3, N1a, M0) : Tümör herhangi bir boyuttur ve tiroidin biraz dışında büyümüş olabilir (T1 ila T3). Servikal tiroid çevresindeki lenf düğümlerine (N1a) yayılmıştır ancak diğer lenf düğümlerine veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.

Evre IVA : Aşağıdakilerden biri geçerlidir:

T4a, herhangi bir N, M0: Tümör herhangi bir boyuttur ve tiroid bezinin ötesine ve boynun yakın dokularına (T4a) büyümüştür. Yakındaki lenf düğümlerine yayılmış olabilir veya olmayabilir (herhangi bir N). Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).

T1 ila T3, N1b, M0: Tümör herhangi bir boyuttur ve tiroid bezinin biraz dışında büyümüş olabilir (T1 ila T3). Boyundaki belirli lenf düğümlerine (servikal düğümler) veya üst mediastinal düğümler veya retrofaringeal düğümlere (N1b) yayılmıştır ancak uzak bölgelere yayılmamıştır (M0) .

Evre IVB (T4b, Herhangi N, M0) : Tümör herhangi bir boyuttur ve yakındaki büyük kan damarlarına doğru büyümüştür (T4b). Yakındaki lenf düğümlerine yayılmış olabilir veya olmayabilir (herhangi bir N), ancak uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).

Evre IVC (Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1) : Tümör herhangi bir boyuttur ve tiroid dışında büyümüş veya büyümemiş olabilir (herhangi bir T). Yakındaki lenf düğümlerine yayılmış olabilir veya olmayabilir (herhangi bir N). Uzak bölgelere yayılmıştır (M1) [76].

2.4.4. Tedavi

2.4.4.1. Cerrahi Yöntem

MTK için başlangıç cerrahi tedavinin yeterliliği büyük prognostik öneme sahiptir. Total tiroidektomi ve servikal lenf nodu diseksiyonu standart tedavi olarak kabul edilir. Multisentrik ve bilateral MTK sporadik vakaların %30'unda ve kalıtsal vakaların yaklaşık %100'ünde gözlendiğinden, hem sporadik hem de kalıtsal MTK için total tiroidektomi savunulmaktadır [55] [71]. En azından lenf nodu pozitif MTK'li hastalarda boyunda küratif tedavi ve hastalık kontrolü sağlamak için kompartman yönelimli lenf nodu diseksiyonu standart uygulama olmalıdır [92]. Tanı sırasında

yüksek metastatik lenf nodu tutulumu riski ve boyun nüks riskinin yüksek olduğu göz önüne alındığında, lenf nodu metastazlarının klinik veya görüntüleme kanıtı olmasa bile tüm vakalarda santral boyun nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Ayrıca, yeniden ameliyatla bağlantılı potansiyel risklerden kaçınmak için lenf nodu diseksiyonunun yeterli bir şekilde yapılması çok önemlidir. Laringeal sinir yaralanmaları ve hipoparatiroidizm dahil olmak üzere tiroidektomi ile ilgili cerrahi morbidite riskleri olsa da cerrahi tedavi MTK tedavisinde asıl tedavi olarak kalmaktadır [91].

2.4.4.2. Radyoterapi

MTK tedavisinin temeli cerrahi rezeksiyondur. Radyoterapi(RT) geleneksel MTK'nin yönetiminde sınırlı bir rol oynamıştır. Agresif cerrahiye rağmen, lokal nüks riski yüksek olan hastalar adjuvan RT'den fayda görebilir. Radyasyon tekniğindeki gelişmelerle, çevredeki kritik yapılara verilen dozu en aza indirirken, risk altındaki bölgeye yeterli doz etkili bir şekilde iletilebilir. RT' nin bu tümörlerin yönetimindeki rolü şu ana kadar tam olarak tanımlanmamış olsa da RT, lokal olarak ilerlemiş MTK'si olan hastalarda lokal-bölgesel kontrolü optimize etmek için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir [70].

2.4.4.3. Hedefe Yönelik tedavi

MTK'nin moleküler onkogenезinin daha iyi anlaşılması, lokal olarak ilerlemiş ve/veya metastatik hastalığın tedavisi için yeni moleküler hedeflerin tanımlanmasına yol açmıştır. MTK'li hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin iki ana hedefi *RET* kinazları ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2'dir (*VEGFR2*).

TKI'ler, tirozin kinaz reseptörünü bloke ederek, otofosforilasyonunu ve birkaç sinyal yolunun aktivasyonunu önleyerek çalışır. Birkaç TKI, metastatik MTK'li hastalarda faz II denemelerinde yüksek yanıt oranları göstermiştir. Vandetanib ve cabozantinib ilerleyici veya agresif ve semptomatik olan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik MTK'si olan hastaları içeren büyük prospektif, randomize, çift kör faz III klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Tüm bu ilaçların ishal, yorgunluk, hipertansiyon ve QTc aralığının uzaması gibi önemli toksik etkileri vardır. Birinci basamak tedavi olarak

kullanılacak ilacın seçimi (vandetanib veya kabozantinib) her ikisi de aktif olduğundan ve her ikisinin de çeşitli toksik etkileri olduğundan halen tartışmalıdır [67] [68] [69].

TKI'ler ilerleyici metastatik hastalığı olan hastalarda ve ileri evre MTK'li hastalarda birinci basamak sistemik tedavi olarak düşünülmelidir. Hem vandetanib hem de cabozantinib, plaseboya kıyasla tümör ilerlemesi üzerinde önemli etkiler gösterdi ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından kullanım için onaylandı. Biyokimyasal hastalığı olan ancak görüntülemeye hastalık kanıtı olmayan hastalarda ve görüntülemeye progresyon kanıtı olmayan hastalarda bunlardan kaçınılmalıdır.

Ne yazık ki, ileri MTK'ya yönelik klinik yanıtlar kısmidir ve hastalar ilaca direnç geliştirebilir ve zamanla hastalık ilerleyebilir. Hastalığın ilerlemesi, yetersiz ilaç dozları veya tümör içi mekanizmalar ile ilişkili olabilir; gerçekten de tümör hücrelerinde kodon 804'teki bir *RET* mutasyonu, vandetanib'e karşı direnci indükleyebilir [63].

2.4.5. Hasta İzlemi

Ameliyat sonrası takip, ilk ameliyattan en az 3 ay sonra başlayarak serum CT ve CEA düzeylerinin periyodik ölçümlerini içerir [64]. Biyokimyasal olarak iyileşen, serum CT'si saptanamayan ve CEA'sı normal olan hastalar, ilk yıl için 6 aylık bir takip ile ve sonrasında yıllık olarak değerlendirilebilir, mükemmel bir prognoz ile 5-10 yılda hastalık rekürrens oranı <%1-%8,5 arasında değişir ve 5 yıllık sağkalım oranı %97-99 [65] [66]. Biyokimyasal olarak tedavi edilmemiş, yüksek postoperatif serum CT seviyeleri gösteren hastalar, CT iki katına çıkma süresini tahmin etmek için her 6 ayda bir boyun USG ve BT ölçümleri ile izlenmelidir. CT iki katına çıkma süresinin, MTK'li hastalarda sağkalımın önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. 65 MTK hastasını içeren bir çalışmada, BT iki katına çıkma süreleri 6 aydan kısa olan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları, 6 ile 24 ay arasında ikiye katlama süreleri olanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü [62].

CT seviyeleri 150 pg/mL'den yüksek olan hastalar, göğüs BT, karaciğerin kontrastlı MRG veya BT'si, pelvis ve aksiyel iskeletin kemik sintigrafisi veya MRG'si ile uzak metastatik hastalık açısından değerlendirilmelidir. DOPA-PET veya FDG-PET

gibi fonksiyonel görüntüleme teknikleri, MTK metastazlarının saptanmasında geleneksel görüntülemeye göre daha üstün görünmektedir. DOPA-PET, hastalığın yaygınlığını değerlendirmede FDG-PET'e kıyasla daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir, ancak FDG-PET pozitif bulguları, hastalığın ilerlemesi ve daha düşük sağkalım ile daha iyi koreledir [61].

2.4.6. Prognoz

MTK'nin prognozu kesinlikle tanı anındaki hastalığın evresine bağlıdır. Tanı anında evre I ve II'deki hastalar, evre III ve IV'teki hastalara kıyasla önemli ölçüde daha iyi sağkalım ve kür oranına sahiptir [55] [56]. Tek değişkenli analizde prognoz, önemli ölçüde tanı yaşı, erkek cinsiyet, hastalığın evresi, lenf nodu metastazları ve uzak metastazlara bağlıdır. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde, en güçlü prognostik faktör tanı anında hala hastalığın evresi olmaya devam etmektedir [56] [57]. MTK'nin prognozu diferansiye tiroid kanserinden daha kötü olsa bile, son yıllarda MTK için hayatta kalma ve kür oranında önemli bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, sporadik MTK için tiroid nodüllerinde CT'nin geniş taraması ve kalıtsal MTK için RET genetik taraması ile vakaların erken tespiti ile ilişkili görünmektedir [58] [59] [60].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

“Medüller Tiroid Karsinomunun Erken Teşhisine Yönelik Nodüler Tiroid Hastalığı Olan hastalarda Rutin Kalsitonin Taraması Yapılmalı Mıdır? ” isimli bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ nun 29.03.2021 tarih ve 2021/10-16 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2. Olguların Seçimi

Retrospektif olarak yapılan bu araştırmaya 2010–2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı’nda tetkik ve takip edilen, kalsitonin değeri bakılan toplam 3494 hasta üzerinden nodüler tiroid hastalığı olan 2629 hasta dahil edilmiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı’nda tiroid nodülü nedeniyle takip edilen, yaşı 18 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve CT değeri >10 pg/ml olan hastalar ileri incelemeye alınmıştır.

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Daha önce teşhis edilmiş bilinen MTK tanısı olan, ailesel MEN sendromu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler

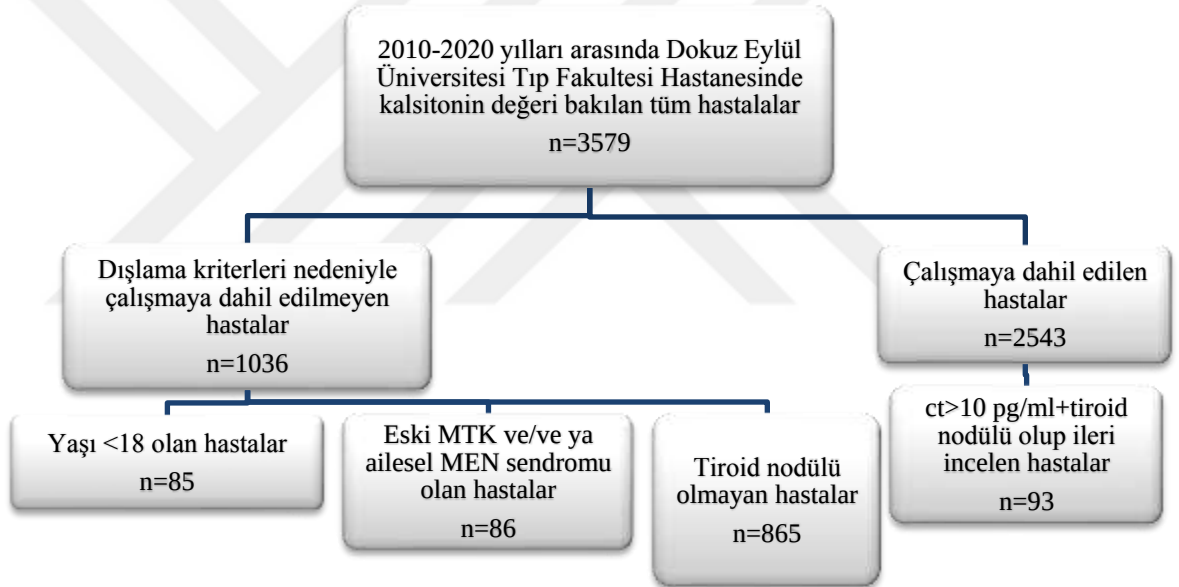
Çalışmamızda hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak elde edilen hastaların tanı anındaki demografik verileri (yaş, cinsiyet), tanı anındaki komorbid hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık), kalsitonin yalancı pozitifliği yapan nedenler olarak; otoimmün tiroid hastalığı, akut ve ya kronik böbrek hastalığı, gebelik, bakteriyel enfeksiyon, psödohipoparatiroidizm, alkol, ppi, β -bloker, glukokortikoid kullanımı, nöroendokrin tümör ve ek patoloji varlığı, tanı anındaki laboratuvar parametreleri olarak; bazal kalsitonin, serbest T4, Tsh, Anti-TPO varlığı, PTH, kalsiyum, fosfor, bun, kreatinin, Wbc, Hb, AST, ALT ,CRP değerleri, yapılmış

ise İİAB, cerrahi patoloji sonuçları, alınan tedavi, takip ve mortalite bilgileri kayıt edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Katılımcılara ilişkin tanımlayıcı istatistik yapılarak kategorik veriler yüzde ve sayı (n) olarak, sürekli veriler için ortalama $\pm$ SS olarak gösterildi.

Şekil 7.Çalışma akış şeması



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda 2010-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda bazal kalsitonin değeri bakılan 3494 hasta üzerinden nodüler tiroid hastalığı nedeniyle tetkik ve takip edilen ve daha öncesinde bilinen MTK tanısı ve ailesel men sendromu olmayan 2543 hasta incelendi. Hastaların 1951'i(%77) kadın, 592'si(%23) erkekti. Yaş aralığı 19-104 arası olarak değerlendirildi. 2543 hastadan bazal CT>10 pg/ml olan 93 hasta ileri incelemeye alındı. Bu hastaların ise ortalama tanı yaşı 54.08 ± 14.40 dı. Hastaların 36'sı(%38,7)kadın, 57'si(%61,3) erkekti.

4.2. Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Patolojik Özellikleri

Hastaların 59'unda (%63,4) komorbidite vardı, 34'ünde(%36,6)komorbidite yoktu. 30 HT, 29 DM ve 8 KAH vakası tespit edildi. 76 hastanın (%81,7) CT değeri 10-100pg/ml, 17 hastanın(%18,3) ise CT değeri >100 pg/ml olarak değerlendirildi(Tablo 1). 93 hastanın 89'unun kalsitonin ile eş zamanlı bakılan tiroid fonksiyon testleri değerlerine ulaşıldı. 75 hastada (%80,6)ötiroid, 2 hastada aşikar hipertiroidi, 11 hastada (%11,8)subklinik hipertiroidi, 1 hastada (%1,1)santral hipotiroidi izlendi.

Tablo 1.Kategorik türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Cinsiyet	n(sayı)	%
Kadın	36	38,7
Erkek	57	61,3
Toplam	93	100
Komorbidite	n(sayı)	%
Var	59	63,4
Yok	34	36,6

Toplam	93	100,0
Kalsitonin düzeyi Pg/ml	n(sayı)	%
10-100	76	81,7
>100	17	18,3
Toplam	93	100,0

Tablo 2. Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	n(sayı)	Minimum	Maximum	Ortalama değer	Standart sapma
Yaş	93	26	87	54,08	14,40
Kalsitonin_değeri	93	10,10	32996,00	880,58	3984,87
Wbc	66	5,00	21,80	8,35	2,78
Hb	66	9,10	16,40	13,84	1,60
TSH	89	,01	4,32	1,20	,84
Serbest_T4	87	,60	3,80	,96	,38
PTH	27	2,30	163,00	50,26	35,02
Kalsiyum	58	7,60	11,46	9,56	,63
Fosfor	27	2,20	6,50	3,59	,90
AST	47	9,00	50,00	20,85	8,17
ALT	64	5,00	94,00	22,17	12,89
Kreatinin	73	,50	50,00	1,71	5,84
CRP	25	,50	92,00	15,68	19,76

Hastaların 57'sinde (%61,3) kalsitoninin MTK dışı yalancı pozitiflik nedenleri mevcuttu. Olası yalancı pozitiflik nedenleri, 23 hastada(%23,7) kronik böbrek hastalığı (KBH), 7 hastada(%7,5) otoimmün tiroid hastalığı, 1 hastada (%1,1)gebelik, 11 hastada (%11,8) bakteriyel enfeksiyon, 1 hastada (%1,1)alkol kullanımı, 13 hastada (%14) proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı, 8 hastada (%8,6) β -bloker kullanımı, 2 hastada (%2,2)glukokortikoid kullanımı, nöroendokrin tm olarak; 1 hastada (%1,1)

feokromositoma, 1 hastada (%1,1) pankreas nöroendokrin tm, 2 hastada (%2,2) küçük hücreli akciğer ca, 1 hastada (%1,1) paraganglioma idi.

Hastaların bir kısmında ek patoloji izlendi. 3 hastada (%3,3) larenks ca, 1 hastada (%1,1) opere hipofiz adenom öyküsü, 1 hastada (%1,1) sürrenal insidentiloma, 1 hastada (%1,1) özefagus scc, 2 hastada (%2,2) primeri bilinmeyen metastatik ca, 1 hastada (%1,1) kc adeno ca, 2 hastada (%2,2) akciğer adeno ca, 1 hastada (%1,1) metastatik prostat ca, 1 hastada (%1,1) opere paratiroid ca, 2 hastada (%2,2) paratiroid adenomu, 1 hastada mide intestinal tip adeno ca, 1 hastada (%1,1) metastatik invaziv duktal meme ca, 1 hastada (%1,1) opere endometrium ca, 1 hastada (%1,1) ürotelyal ca, 1 hastada glioblastom, 1 hastada ise lityum kullanımına bağlı tiroid hastalık gelişimi izlendi.

Tablo 3.Hastaların patoloji sonuç sınıflaması

Patoloji sonucu olan hastalar			Tüm hastalar
Hasta sayı n=66	n (sayı)	%	n(sayı)
Benign_patoloji_	25	26,9	93
Malign_patoloji_	41	44,1	
Benign patoloji tipleri	Patoloji elde edilme şekli		
	İİAB ile	Cerrahi ile	
Hasta sayı n=25	Hasta sayı n=18	Hasta sayı n=7	
Tiroidit	0	1	
Foliküler adenom	0	1	
Noduler folliküler hastalık	0	4	
Benign bulgular	17	0	
Nodüler hiperplazi	0	1	
Kolloidal nodül	1	0	
Malign patoloji tipleri			Patoloji elde edilme şekli

Hasta sayı n=41	İİAB ile	Cerrahi ile
	Hasta sayı n=9	Hasta sayı n=32
Papiller ca	3	17
Medüller ca	1	11
Papiller ca+medüller ca	0	3
Medüller ca+c hücre hiperplazisi	0	1
Hurthle hücreli neoplazi	1	0
Malign kuşkulu	3	0
Önemi belirsiz atipi	1	0

66 hastanın İİAB ve/ve ya cerrahi yapılarak elde edilen tiroid patoloji sonuçları kayıt edildi. 27 hastanın patoloji sonucu İİAB, 39 hastanın ise tiroidektomi ile elde edildiği izlendi. Hastaların 25'inin(%26,9) patoloji sonucu benign, 41'inin (%45,2) malign olarak değerlendirildi. Benign patoloji olarak, cerrahi ile 1 hastada tiroidit, 1 hastada folliküler adenom, 4 hastada nodüler folliküler hastalık, 1 hastada nodüler hiperplazi, İİAB ile 17 hastanın patoloji sonucu benign bulgular ile uyumlu olarak izlendi. Malign patoloji olarak, cerrahi ile 17 hastanın papiller ca, 11 hastanın medüller ca, 3 hastanın medüller ca +papiller ca, 1 hastanın medüller ca +c hücre hiperplazisi tanısı aldığı gözlemlendi. İİAB ile 3 hastada papiller ca kuşkulu, 1 hastada medüller ca kuşkulu, 1 hastada hurthle hücreli neoplazi, 3 hastada malign kuşkulu, 1 hastada önemi belirsiz atipi ile uyumlu sonuçlar elde edildi (Tablo 3).

66 hasta üzerinden ileri değerlendirme yaptığımız zaman 34(%36,6) hastaya İİAB yapılmış ve üzerine cerrahi tedavi tercih edilmiş ancak bu hastalardan 9'unun(%9,7) İİAB ve cerrahi patoloji sonuçlarının uyumsuzluğu dikkati çekti. Bakılan CT değerleri, varsa olası yalancı pozitiflik nedenleri ve patoloji sonuçları sırasıyla; 1 hastada CT değeri 328 pg/ml, İİAB sonucu folliküler neoplazi ile uyumlu iken cerrahi patoloji sonucu MTK+C hücre hiperplazisi, 1 hastada CT 18176 pg/ml, İİAB sonucu papiller ca kuşkulu, cerrahi patoloji sonucu MTK ,1 hastada CT değeri 20,5 pg/ml iiaab sonucu malign kuşkulu, cerrahi patoloji sonucu nodüler folliküler hastalık, 1 hastada CT düzeyi 42,90 pg/ml+ppi kullanımı mevcut, İİAB sonucu folliküler neoplazi, cerrahi patoloji sonucu papiller ca +medüller ca, 1 hastada CT 17,00 pg/ml , İİAB sonucu

papiller ca, cerrahi patolojisi nodüler folliküler hastalık, 2 hastada İİAB sonucu benign sitoloji ile uyumlu iken, cerrahi patoloji sonucu papiller ca idi ve bu hastalardan 1'inde ek olarak paraganglioma mevcut olup bakılan CT değeri 487,00 pg/ml, 1'inde ise KBH komorbiditesi vardı ve görülen CT değeri 22,3 pg/ml idi. 1 hastada CT değeri 56,2 pg/ml İİAB sonucu benign sitoloji, cerrahi patoloji MTK, 1 hastada CT >2000 pg/ml İİAB sonucu benign sitoloji iken, servikal LAP biyopsi sonucu medüller tiroid ca şüpheli, cerrahi patoloji sonucu MTK ile uyumlu olarak değerlendirildi.

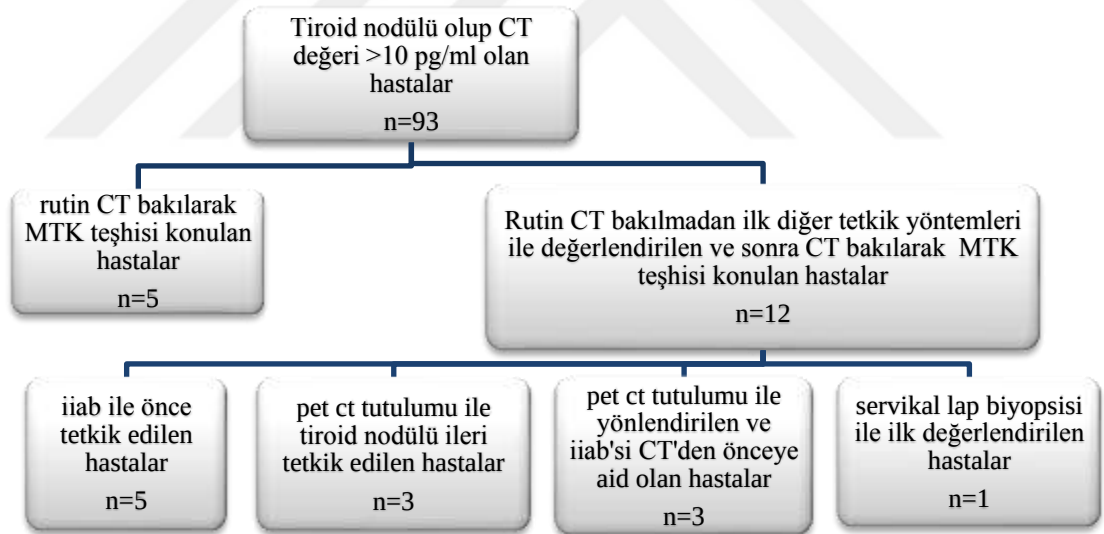
Çalışma üzerinde bir diğer dikkat çekici nokta; kalsitonin değeri bakılan 3494 hasta üzerinden tiroid nodulu olmamasına rağmen CT değeri >10 pg/ml olan 21(%0,6) hasta mevcuttu. Bu 21 hastanın 14'ünde kalsitoninin olası yalancı pozitiflik nedenleri izlendi, diğer 7 hasta ise takip dışı idi. 14 hastanın 1'inde KBH+bakteriyal enfeksiyon mevcut olup değerlendirilen CT düzeyi 27,9pg/ml, diğer 13 hastanın ise CT değerleri 10-20 pg/ml idi. 14 hastanın olası yalancı pozitiflik nedenleri olarak 7 KBH, 2 bakteriyal enfeksiyon, 2 alkol kullanımı, 1 PPI kullanımı, 4 beta bloker kullanımı, 1 glukokortikoid kullanımı, 4 nöroendokrin tm olarak; 1 feokromositoma, 1 pankreas nöroendokrin tm, 2 akciğer küçük hücreli ca görüldü. Takip dışı olan, poliklinik kontrolünde bilinen tiroid nodülü olmayan 7 hastanın 1'inde kalsitonin değeri 73,1pg/ml, 1 hastada 25,3 pg/ml, 1 hastada ise 28,8 pg/ml idi.

Nodüler tiroid hastalığı olan 93 hastadan MTK dışı kalsitoninin orta düzey ve anlamlı yüksekliğinin olduğu hastalar da izlendi. 1 hastada USG'de en büyüğü 15-20 mm ölçülü hipoekoik nodülü olan MNG varlığı, İİAB sonucu kolloid nodül ve CT değeri 28,5 pg/ml idi. Bu hastada KBH mevcuttu. 1 hastada USG yoktu, İİAB sonucu benign olmasına rağmen CT değeri 273 pg/ml idi. Hastanın KBH, bakteriyel enfeksiyon, PPI kullanımı ve pankreas nöroendokrin tümör gibi sekonder yalancı pozitiflik nedenleri mevcuttu. 1 hastada USG'de santral vaskuleritesi olan hipoekoik nodül, İİAB sonucu benign ve izlenen kalsitonin değeri 55,6 idi. Hastalık takibi yoktu. Hastada bakteriyel enfeksiyon varlığı kalsitoninin yalancı pozitifliğine neden olabileceği düşünüldü. 1 hastada USG'de ölçüsü 7 mm hipoekoik nodül, İİAB benign sitoloji, cerrahi patoloji sonucu folliküler adenom olarak değerlendirildi ve hastanın CT değeri 53,7 pg/ml idi, ek olası pozitiflik nedeni yoktu. 1 hastada USG'de 1 adet benign

nodül, otoimmün tiroid hastalığı +ppi kullanımı mevcuttu ve değerlendirilen kalsitonin düzeyi 42,7 pg/ml idi. 1 hastada usg de ölçüsü <10 mm 2 adet solid nodül varlığı, İİAB sonucu benign CT değeri 52,4 pg/ml idi. Hastada ek olarak kbh+bakteriyal enfeksiyon mevcuttu. 1 hastada usg’de ölçüsü <10 mm 2 adet solid nodül, İİAB ve patoloji sonucu papiller ca ile uyumlu izlenmiş olup bakılan CT 72,3 pg/ml idi. 1 hastada ise USG yoktu, İİAB sonucu önemi belirsiz atipi, CT 113 pg/ml idi, cerrahi öyküsü ve bilinen sekonder pozitiflik nedeni yoktu. 1 hastada USG’de 15-20 mm ölçüde 2 adet hipoekoik nodül, İİAB yetersiz sitoloji, bilinen sekonder nedeni olmayan hastanın kalsitonin düzeyi 39,5 pg/ml idi ve takibi yoktu.

4.3. Medüller Tiroid Karsinom Tanısı Alan Hastaların Özellikler

Şekil 8. Yeni tanı MTK hastalarının kısa özeti



CT>10 pg/ml olan 93 nodüler tiroid hastalığı olan hastaların 17'si tiroid nodülü araştırılarak MTK tanısı aldı, ancak bu 17 hastanın 12'sinde nodül ileri tetkiğinde kalsitoninden önce farklı araştırma teknikleri kullanılarak MTK teşhisi konuldu (Şekil 8). Bu 12 hastanın 5'inde (%5,4) nodül tetkik edilirken USG ve klinik bulguları üzerine

önce İİAB yapılmış, ardından bakılan kalsitonin değerleri 2000-33000 pg/ml arası izlenen hastalara cerrahi tedavi yapılmıştır. Cerrahi tedavi sonuçları MTK ile uyumlu değerlendirilen hastalardan 1'inin İİAB sonucu papiller ca, cerrahi patoloji sonucu ise MTK ile sonuçlanmış olup, CT değeri 18176 pg/ml idi. Diğer 4 hastanın ise İİAB sonucu malign kuşkulu, cerrahi patoloji sonucu MTK olarak değerlendirildi. 5 hastadan 3'ünün hastalığı klinik progrese giderek mortalite ile sonuçlandı.

Tablo 4.MTK tanılı hastaların CT seviyeleri

Rutin CT bakılarak MTK tanısı alan hastalar		
Kalsitonin_seviyesi	CT 10-100	1
	CT >100 pg/ml	4
Toplam	5	
Pet CT ile yönlendirilen MTK tanısı alan hastalar		
Kalsitonin_seviyesi	CT 10-100	1
	CT >100 pg/ml	2
Toplam	3	
İİAB'si önce yapılan MTK tanısı alan hastalar		
Kalsitonin_seviyesi	CT 10-100	0
	CT >100 pg/ml	5
Toplam	5	
Servikal lap biyopsisi önce yapılan MTK tanısı alan hastalar		
Kalsitonin_seviyesi	CT 10-100	0
	CT >100 pg/ml	1
Toplam	1	
PET CT ile yönlendirilen,İİAB'si önce yapılan MTK tanılı hastalar		
Kalsitonin_seviyesi	CT 10-100	1
	CT >100 pg/ml	2
Toplam	3	

12 hastanın 3'ünde (%3,2) farklı bir klinikten farklı patoloji nedeniyle çekilen PET\CT görüntülemesinde tesadüfi saptanan tiroid tutulumu nedeniyle yönlendirilme üzerine kalsitonin değeri bakılmış, yüksek saptanmış ve diğer ileri tetkikler yapılarak MTK tanısı almıştır. Bakılan CT değerleri 42-5990 pg/ml idi. Hastaların 2'si stabil izlemde 1'inin ise hastalığının progrese olduğu ve mortalite ile sonuçlandığı gözlemlendi.

12 hastadan geriye kalan 4 hastanın 3'ünde(%3,2) PET\CT tutulumu+İİAB sonucu malign şüpheli nodül ile uyumlu değerlendirilmesi nedeniyle bakılan kalsitonin değerinin yüksek saptanması üzerine opere olmuş, kesin tanısı MTK olarak sonuçlanmıştır. Bakılan CT değerleri 450-2000 pg/ml idi. 2 hasta stabil izlemde, 1'i ise takip dışı idi. 1(%1,1) hastada ise boyun sağ tarafta şişlik nedeniyle önce servikal LAP biyopsisi yapılmış, sonuç malign şüpheli olması nedeniyle kalsitonin bakılmış ve yüksek saptanması üzerine opere olarak kesin patoloji tanısı MTK olarak değerlendirilmiştir. Bakılan CT değeri >2000 pg/ml idi ve hastalığın progrese seyr ederek mortalite ile sonuçlandığı tespit edildi.

Poliklinik başvurularında nodül ileri tetkik edilirken ilk kalsitonin değeri bakılan ve yüksek saptanan sonrasında opere olup kesin patoloji tanısı MTK olarak değerlendirilen hasta sayısı 5 (%5,4) idi. 5 hastanın 1'inde bakılan CT değeri 328 pg/ml idi. USG görüntülemesinde ölçüsü 15 mm heterojen yapıda kaba kalsifikasyonlar içeren nodül, İİAB sonucu folliküler neoplazi, cerrahi patoloji sonucu medüller tiroid ca+c hücre hiperplazisi olarak sonuçlandı. Aldığı tedavi levotiroksin olan hastanın postop USG takibinde nüks ve ya rezidü yoktu, CT değeri 30-35 pg/ml, anamnez bilgilerine göre klinik stabil olarak izlendi. 1 hastada bakılan CT değeri 1042 pg/ml idi, USG sonucu mikrokalsifikasyon içeren bir kaç adet hipoekoik nodül,iiab sonucu medüller tiroid ca kuşkulu, cerrahi öyküsü yoktu, RT tedavisi aldığı görülen hastanın takip dışı olduğu izlendi. 1 hastada bakılan CT değeri 148 pg/ml idi, USG'de 12x7 mm boyutunda izoeoik heterojen iç yapıda, doppler bakıda internal vaskülerizasyon izlenen bir adet nodül, daha öncelerinde değerlendirilen İİAB sonuçları benign ve kalsitonin sonrası en son değerlendirilen İİAB sonucu malign kuşkulu, cerrahi patoloji sonucu papiller ca +medüller tiroid ca ile uyumlu, postop aldığı tedavi levotiroksin idi. Hastanın postop USG takibi stabil, CT değeri en son kontrol başvurusunda 33 pg/ml olup, bir önceki

kontrollerine göre ılımlı artış olduğu gözlemlendi. 1 hastada bakılan CT değeri 1803 pg/ml idi, USG sonucu malign bulguları olan nodül, İİAB ve cerrahi patoloji sonucu MTK, postop levotiroksin, kemoradyoterapi tedavisi aldığı gözlemlendi. Postop takiplerde çekilen boyun BT stabil olan hastanın kalsitonin değerleri 1800 pg/ml olarak devam etmekteydi(boyunda rezidü kitlesi mevcut). Son hastada ise bakılan CT değeri 56,2 pg/ml idi, İİAB sonucu benign sitoloji, cerrahi patoloji sonucu MTK ile uyumlu, postop takipte levotiroksin tedavisi almakta, kontrol kalsitonin değerleri <2pg/ml ve klinik izleminin stabil olduğu tespit edildi. Diğer tetkik yöntemleri öncelikle kullanılarak MTK teşhisi konulan hastalardan farklı olarak, sadece rutin kalsitonin bakılarak MTK teşhisi konulan bu 5 hastanın hiç birinde kalsitonin yüksekliği yapabilecek, olası yalancı pozitiflik nedeni yoktu. Tiroid nodülü olan 2543 hasta üzerinden rutin kalsitonin bakılarak 5 hastada MTK tanısı konuldu ve hastalık prevalansı %0,2 olarak değerlendirildi.

5.TARTIŞMA

Tiroid nodülleri genel popülasyonda çok yaygındır ve tüm yetişkinlerin %2,3 ila % 6,9'unda bulunur [25] [26] [27]. Ultrason, tiroid nodüllerini daha da yüksek saptama oranına sahiptir (%17 ila %69) [28]. Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (%6,4 ila %10'a karşı %1,5 ila %2) [29] [30] ve görülme sıklığı yaşla birlikte artar[31]. Çalışmamızda toplam 2543 tiroid nodülü olan hasta incelenmiş olup hastaların 1951'i(%77) kadın, 592'si(%23) erkekti. Ortalama tanı yaşı 54 olarak değerlendirilen hastalarda nodül sıklığının yaşla birlikte arttığı gözlemlendi.

MTK, parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan bir nöroendokrin tümördür. Bu C hücreleri, hassas bir tümör belirteci olarak da kullanılabilen 32 amino asitli bir peptit olan kalsitonini salgılar. Serum kalsitonin hem tanı anında hem de takip sırasında MTK için faydalı olan spesifik bir belirteçtir. Ayrıca tümör yükü ve prognozla da ilişkilidir [41] [42]. Çalışmada rutin kalsitonin taraması ile beraber farklı araştırma yöntemleri kullanılarak tanı alan toplam 17 MTK vakası vardı. Bu hastalardan 4'ünün başlangıçta bakılan CT değerleri >2000 pg/ml idi ve hastalık sürecinin mortalite ile sonuçlandığı tespit edildi.

Tüm MTK'ların yaklaşık %25'i, *RET* proto-onkogen mutasyonları açısından moleküler tarama ile tespit edilebilen kalıtsal formlardır [43][44]. Bir *RET* mutasyonuna sahip olduğu bilinen ailelerde, taşıyıcılar hastalık başlamadan önce belirlenebilir ve koruyucu bakım sunulabilir [43]. Yaklaşık her dört MTK'dan üçü sporadik tümörlerdir, genellikle ele gelen tiroid nodülleri olarak ortaya çıkar[43]. Çalışmamızda sporadik MTK vakalarının incelemesi yapıldı ve bilinen ailesel özgeçmiş nedeniyle mevcut tiroid nodülünün değerlendirilmesine yönelik kalsitonin bakılması tesadüfi saptanan MTK vakalarına katkı sağlamayacağı için ailesel men sendromlu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

MTK için 10 yıllık sağkalım yaklaşık %75'tir ancak prognoz primer tümörün boyutuna, nodal hastalığın varlığına ve uzak metastazlara bağlıdır [32]. MTK'nin birincil tedavisi cerrahidir ve santral kompartman diseksiyonu ile total tiroidektomi ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak daha da genişletilmiş lenf nodu diseksiyonundan

oluşur. MTK'nin erken teşhisi ve yeterli cerrahi tedavisi, olumlu bir prognoz için çok önemlidir. Çalışmada toplam olarak bulunan 17 MTK vakasının 16'sında tiroid cerrahisinin uygulandığı izlendi ve erken evrede teşhisi konulan hastaların klinik izleminin stabil seyirli olduğu görüldü. Erken dönemde tanı alan 10 hastanın klinik takibi stabil izlenirken, 2 hasta takip dışı idi, 5 hastada klinik progresyon olduğu ve 4'ünde hastalık sürecinin mortalite ile sonuçlandığı izlendi.

Son zamanlarda, İİAB ve USG'nin MTK tespitinde yanlış negatif sonuçlar kaydedebileceği açıkça gösterilmiştir [45]. Sitolojinin faydası sorgulanmıştır. MTK'nin sitoloji sonuçları papiller karsinom, belirsiz ve hatta iyi huylu olarak yorumlanabilir [46] [47] [48]. Mevcut çalışmada tiroid nodülü olup kalsitonin bakılan ve değeri >10 pg/ml olan hastaların bazılarında İİAB sonucu ile cerrahi patoloji sonuç uyumsuzluğu izlendi. 5 hastada kalsitoninin orta düzey ve anlamlı yüksekliği olmasına rağmen, İİAB MTK tanısını dışladı. İİAB uyumsuzluğu olup MTK tanısı alan bu 5 hastadan 1'inde CT değeri 328 pg/ml, İİAB sonucu folliküler neoplazi ile uyumlu iken cerrahi patoloji sonucu MTK+C hücre hiperlazisi, 1 hastada CT 18176 pg/ml, İİAB sonucu papiller ca kuşkulu, cerrahi patoloji sonucu MTK olarak raporlandı. 1 hastada CT düzeyi 42,90 pg/ml, İİAB sonucu folliküler neoplazi, cerrahi patoloji sonucu papiller ca +medüller ca idi. 1 hastada CT değeri 56,2 pg/ml, İİAB sonucu benign sitoloji, cerrahi patoloji MTK, 1 hastada CT >2000 pg/ml, İİAB sonucu benign, cerrahi patoloji sonucu MTK ile uyumlu olarak sonuçlandı. 2 hastada İİAB sonucu benign sitoloji ile uyumlu iken cerrahi patoloji sonucu papiller ca idi. 2 hastada CT 10-20 pg/ml gibi ılımlı yüksekleri mevcuttu, İİAB sonuçları malign kuşkulu olmasına rağmen cerrahi patoloji sonuçları folliküler nodüler hastalık olarak değerlendirildi.

Kalsitonin hemen hemen tüm MTK hastalarında yükselir ve bu nedenle MTK'de her zaman kalsitonin artışı olmasa da çok hassas bir tümör belirtecidir [33] [34]. Diğer taraftan, aynı zamanda, hiperkalsitoninemi tiroidit, sepsis, hiperkalsemi, hipergastrinemi, diğer nöroendokrin tümörleri, kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, akut travma, psödohipoparatiroidizm gibi farklı nedenlere de bağlı olabilir [35] [36] [37] [38]. Çalışmamızda da CT>10 pg/ml olan hastaların bir kısmında olası yalancı pozitiflik nedenleri izlenmiş olup bunlara KBH, bakteriyel enfeksiyon,

otoimmün tiroid hastalığı, gebelik durumu, alkol, PPI, beta bloker ve glukokortikoid kullanımı, MTK dışı nöroendokrin tümörler dahil idi.

Kalsitonin taraması bazı çalışmalarda seçici vakalarda yapılması gerektiği ön görüldü, öncelikle MTK için klinik risk faktörlerine odaklanması gerektiği söylendi. Belgelenmiş *RET* mutasyonları olan etkilenmiş ailelerde, bazal ve stimüle edilmiş CT testleri, mutasyon taşıyıcıları için profilaktik cerrahinin zamanlamasına ilişkin kararlarda çok önemli rol oynar [49]. *RET* mutasyonları negatif olan ancak yine de MEN 2A veya MEN 2B için klinik kriterleri karşılayan nadir türlere ait MTK hastalarının akrabaları için de periyodik CT testleri endikedir [49]. MTK'leri *RET* mutasyonları ile ilişkili olmayan ve sporadik olan hastaların akrabalarına gelince, MTK için riskleri <%1'dir[10]. Bu nedenle rutin CT takibi gerektirmezler[49]. Bununla birlikte, tiroid nodülleri MTK' yi düşündüren klinik özellikler (bir lobun üst üçte birlik kısmında yerleşim, palpasyonda ağrı, mikrokalsifikasyonlarla hipoekojenite, lenf nodu anormallikleri ve kızarma ve/veya diyare ile birliktelik) gösterdiğinde daha detaylı bir inceleme gerektirir. Bu durumlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi, serum CT testleri ile desteklenmelidir. İİAB'si belirsiz/tanısal olmayan ve sitoloji-negatif dominant nodül(ler) ile karakterize multinodüler guatrı olan hastalarda CT ölçümü de düşünülmeli ve tartışılmalıdır. Bir grup çalışma nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda CT taramasının MTK'nin ameliyat öncesi teşhisi için sitolojiden çok daha hassas bir araç olduğunu doğruladı [51] [52]. ATA ve AACE–AME–ETA'da son dönem yapılan çalışmalar üzere CT tahlillerinin MTK'nin preoperatif teşhisinde yardımcı olabileceğini kabul etti.

Medüller tiroid kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde histolojik olarak kanıtlanmış tüm tiroid kanserlerinin %1-3'üne karşılık gelir ve nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda prevalansı %0.1-1.4'tür [39] [40]. Başka çok yakın tarihli sistemik derlemede nodüler tiroid hastalıklarında medüller tiroid kanserinin düşük prevalansda (%0.32)olduğu söylendi [7]. Çalışmamızda tiroid nodülü olup,kalsitonin değeri bakılan 2543 hasta üzerinden 17 (%0,66) hastada MTK tanısı tespit edildi. Nodül tetkik sırasında ilk kalsitonin bakılarak MTK tanısı alan hasta sayısı 5, prevalans %0,2 olarak değerlendirildi.

Özellikle, 2006'da yayınlanan Avrupa Konsensüsü tarafından tiroid nodüllerinin ilk incelemesinde CT önerilmiş olsa da daha yakın tarihli ATA ve AACE/ACE/AME kılavuzları tarafından, serum CT'nin rutin ölçümüne dair net bir öneride bulunulmadı. Test endikasyonunun öncelikle ameliyat edilecek hastalarda ve yüksek klinik şüphe içeren nodüllerde yapılmasının daha anlamlı ola bileceğini belirtti [53] [54].



6. SONUC

Tiroid nodülleri kadınlarda daha sık izlenmekte olup yaş ile birlikte sıklığı artmaktadır. MTK nadir görülen bir kanser türü olmakla beraber progrese klinik seyri ile dikkat çeken bir tiroid kanseridir ve CT MTK teşhisi için hassas bir biyokimyasal belirteç olup yüksek bir klinik öneme sahiptir. Çalışmamızda da olduğu gibi CT değerinin çok yüksek saptandığı hasta grubunda hastalığın ilerlemiş olması ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu izlenmektedir. MTK'nin erken tanı alması hastalık sağ kalımına ve takip süreçlerinde klinik stabilitesine yüksek katkı sağlamaktadır. Ancak erken teşhisine yönelik rutin kalsitonin taraması kalsitonin testinin yanlış pozitif ve negatif sonuçları da ola bileceğinden tekbaşına yetmemektir. Sınırlı sayıda gösterilen çalışmalar üzerinden de söylene bilir ki kalsitonin testi yanlış negatif olan hastaların bir kısmında nodal metastazı olmayan mikro-MTK ve ya daha agresif MTK tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kalsitoninin rutin bakılmasının anlamlılığı açısından daha fazla randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu ve mevcut çalışmamız da dahil olmak üzere diğer yapılan çalışmaları da dikkate aldığımızda, öncelikle tüm nodüler tiroid hastalığı olan hastalardan rutin kalsitonin değerinin bakılması yerine, klinik ve ultrason bulgularına göre malign şüpheli ve/veya İİAB soncu malign şüpheli, belirsiz sitoloji olan hastalardan veya nodülün malign bulguları nedeniyle ameliyat planlanan hastalardan preop dönemde kalsitonin değerinin bakılmasının daha uygun olabileceği ve hastaların yaşam kalitesine daha fazla katkı sağlayabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P.J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S150-S160.
2. Mahmoudian-Sani MR, Jalali A, Jamshidi M, Moridi H, Alghasi A, Shojaeian A, Mobini GR. Oncol Res Treat. 2019;42(3):136-142.
3. Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Ann Endocrinol (Paris). 2007 Oct;68(5):325-31. Epub 2007 Jun 18.
4. Carling T, Udelsman R. Annu Rev Med. 2014;65:125-37.
5. Perri F, Giordano A, Pisconti S, Ionna F, Chiofalo MG, Longo F, Leopardi D, Della Vittoria Scarpati G, Pezzullo L. Anticancer Drugs. 2018 Jul;29(6):483-490.
6. Kapiteijn E, Schneider T.C., Morreau H., Gelderblom H., Nortier J.W., Smit J.W. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. Ann. Oncol. 2012;23:10–18.
7. Cabanillas M.E., McFadden D.G., Durante C. Thyroid cancer. Lancet. 2016;388:2783–2795.
8. Volante M., Collini P., Nikiforov Y.E., Sakamoto A., Kakudo K., Katoh R., Lloyd R.V., LiVolsi V.A., Papotti M., Sobrinho-Simoes M., et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am. J. Surg. Pathol. 2007;31:1256–1264.
9. Samaan NA, Hickey RC. Oncology (Williston Park). 1987 Dec;1(10):21-8.
10. Karges W. Chirurg. 2010 Jul;81(7):620, 622-6.
11. Costante G, Meringolo D, Durante C et al (2007) Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 92:450-455.

12. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al (2004) Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89:163–168.
13. Gibelin H, Essique D, Jones C et al (2005) Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 92:574–578.
14. Hahm JR, Lee MS, Min YK et al (2001) Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73–80.
15. Hasselgren M, Hegedus L, Godballe C et al (2009) Benefit of measuring basal serum calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma in a Danish population with a high prevalence of thyroid nodules. *Head Neck* 32:612–618.
16. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F et al (2002) Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 26:886–890.
17. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C et al (2004) Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89:515–519.
18. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P et al (1997) Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The french medullary study group. *J Clin Endocrinol Metab* 82:338–341.
19. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L et al (1994) Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:826–829.

20. Papi G, Corsello SM, Cioni K et al (2006) Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 29:427–437.
21. Rink T, Truong P-N, Schroth H-J et al (2009) Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid* 19:327–332.
22. Scheuba C, Kaserer K, Moritz A et al (2009) Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer* 16:243–253.
23. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C et al (2005) Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 15:1267–1272.
24. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C et al (1997) Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1589–159.
25. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid disease in adolescents and young adults. *American Journal of Medicine* 1991;91(4):363-70.
26. Vander JB, Gasston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of Internal Medicine* 1968;69(3):537-40.
27. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1998;17(8):487-96.

28. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine* 1997;126(3):226-31.
29. Vander JB, Gasston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of Internal Medicine* 1968;69(3):537-40.
30. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clinical Endocrinology* 1995;43(1):55-68.
31. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 1993;328(8):553-9.
32. Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):729-36.
33. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid* 2000;10(10):919-22.
34. Wang TS, Ocal IT, Sosa JA, Cox H, Roman S. Medullary thyroid carcinoma without marked elevation of calcitonin: A diagnostic and surveillance dilemma. *Thyroid* 2008;18(8):889-94.
35. Baudin E, Bidart JM, Rougier P, Lazar V, Ruffie P, Ropers J, et al. Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(1):69-75.

36. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, et al. Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1995;132(1):75-81.
37. Vlaeminck-Guillem V, D'herbomez M, Pigny P, Fayard A, Bauters C, Decoulx M, et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and Hypercalcitoninemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86(7):3091-6.
38. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, et al. Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1995;132(1):75-81.
39. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015. 25 567–610.
40. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008. 93 2173–2180.
41. Cohen R., Campos J.M., Salaun C., Heshmati H.M., Kraimps J.L., Proye C., Sarfati E., Henry J.F., Niccoli-Sire P., Modigliani E. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:919–922.
42. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J., Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:2029–2034.

- 43 Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299–310.
44. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: Clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1674–1680.
45. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Diagnose cytopathol.* 2016; 44 :45-51.
46. Henry JF, Seagrass A, Puccini M, Gramatica L, Kvachenyuk A, Conte Devolx B, et al. Occult subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *World J Surgery.* 1998; 22 :752–756.
47. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol.* 2005; 91 :56-60.
48. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. The effect of routine calcitonin measurement on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 : 163–168.
49. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009; 19 :565-612.
50. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 :5658–5671.

51. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for the preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 :450–455.
52. Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, et al. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic implications. *Endocrine Associated Cancer.* 2009; 16 :243–253.
53. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical relevance and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5 :35-44.
54. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 :787-803.
55. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
56. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: Results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265-73.
57. Torresan F, Cavedon E, Mian C, et al. Long-Term Outcome After Surgery for Medullary Thyroid Carcinoma: A Single-Center Experience. *World J Surg* 2018;42:367-75.
58. Torresan F, Mian C, Cavedon E, et al. Cure and survival of sporadic medullary thyroid carcinoma following systematic preoperative calcitonin screening. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404:411-9.
59. Machens A, Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. *Eur J Endocrinol* 2016;175:219-28.

60. Mirallié E, Iacobone M, Sebag F, et al. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:790-5.
61. Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, et al. Clinical relevance of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2012;53:1863-71.
62. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
63. Carlomagno F, Guida T, Anaganti S, et al. Disease-associated mutations in valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogen* 2004;23:6056-63.
64. Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, et al. Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers* 1994;9:21-4.
65. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: Moving beyond static anatomic staging. *Oral Oncol* 2013;49:695-701.
66. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, et al. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:242-9.
67. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-41.

68. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-46.
69. Bertazza L, Sensi F, Cavedon E, et al. EF24(a Curcumin Analog) and ZSTK474 Highlight the Effect of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinology* 2018;159:2348-60.
70. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ et al. . Medullary thyroid cancer: Analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6:305–310.
71. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:475-85.
72. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471–1474.
73. Torresan F, Mian C, Cavedon E, Iacobone M. Cure and survival of sporadic medullary thyroid carcinoma following systematic preoperative calcitonin screening. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;40:411–419.
74. Pitt SC, Moley JF. Medullary, anaplastic, and metastatic cancers of the thyroid. *Semin Oncol*. 2010;37:567–579.
75. Ganeshan D, Paulson E, Duran C, Cabanillas ME, Busaidy NL, Charnsangavej C. Current update on medullary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:W867–876.

76. Berg AN, Seethala RR. The American Joint Committee on Cancer eighth edition: changes in thyroid carcinoma staging and an update on reporting. *AJSP: Reviews & Reports*. 2018;23:145–148.
77. Wells S. A., Jr., Asa S. L., Dralle H., et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.
78. Riddle N. D., Bui M. M. Fibrous dysplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013;137(1):134–138.
79. O'Connor J. P. B., Rose C. J., Jackson A., et al. DCE-MRI biomarkers of tumour heterogeneity predict CRC liver metastasis shrinkage following bevacizumab and FOLFOX-6. *British Journal of Cancer*. 2011;105(1):139–145.
80. Trimboli P., Guidobaldi L., Bongiovanni M., Crescenzi A., Alevizaki M., Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Diagnostic Cytopathology*. 2016;44(1):45–51.
81. Diazzi C, Madeo B, Taliani E, Zirilli L, Romano S, Granata AR, De Santis MC, Simoni M, Cioni K, Carani C, Rochira V. Endocr Pract. 2013 Sep-Oct;19(5):769-79.
82. C.E. Jackson *et al.* Genetic mechanisms of neoplasia in MEN 2, Henry. Ford. Hosp. Med. J. (1989)
83. D.T. Abraham *et al.* Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 2011

84. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2011
85. R. Khurana *et al.* Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. Endocrinology. 2004
86. J.F. Moley *et al.* Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. J. Intern. Med. 1998 Jun; 243(6): 521-6.
87. Tommasi M, Brocchi A, Cappellini A, Raspanti S, Mannelli M. False serum calcitonin high levels using a non-competitive two-site IRMA. J Endocrinol Invest. 2001; 24: 356-60.
88. Anatomy of stranding S.Gray. 40th Edition Churchill Livingstone :Elsevier; 2008 p. 462.
89. Sinnatamby CS. Final anatomy. 11th Edition. Churchill Livingstone: Elsevier; 2006 p. 351-352.
90. Knobel M. Etiopathology, clinical features and treatment of diffuse and multinodular non-toxic goiters. J Endocrinol Investment. April 2016; 39(4): 357-73.
91. Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. Ann Surg 2013; 257: 751-7.
92. Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. Br J Surg 2005; 92: 449-53.
93. Jacobsen B, VanKampen N, Ashurst JV. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 14, 2020. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Membrane.
94. Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Mar; 48(1): 125-141.

95. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2020. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid .
96. Fitzpatrick TH, Siccardi MA. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 14, 2021. Anatomy, Head and Neck, Adam's Apple.
97. Waugh A and Grant A. (2004) Anatomy and Physiology. Ninth Edition. Churchill Livingstone.
98. Nilsson M, Fagman H. Development. 2017 Jun 15;144(12):2123-2140.
99. Takanashi Y, Honkura Y, Rodriguez-Vazquez JF, Murakami G, Kawase T, Katori Y. Ann Anat. 2015 Jan;197:29-37.
100. Benvenega S, Guarneri F. Thyroid hormone binding motifs and iodination pattern of thyroglobulin. Front Biosci (Landmark Ed). 2019 Jan 01;24:212-230.
101. Duran İD, Gülçelik NE, Bulut B, Balcı Z, Berker D, Güler S. Differences in Calcium Metabolism and Thyroid Physiology After Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass. Obes Surg. 2019 Feb;29(2):705-712.
102. Wang D, Yu S, Ma C, Li H, Qiu L, Cheng X, Guo X, Yin Y, Li D, Wang Z, Hu Y, Lu S, Yang G, Liu H. Reference intervals for thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine in elderly Chinese persons. Clin Chem Lab Med. 2019 Jun 26;57(7):1044-1052.
103. Yasoda A. [Secondary osteoporosis. Hyperthyroidism.] Clin Calcium. 2018;28(12):1619-1625.
104. Nakamura M, Ohtaki S. Nihon Rinsho. 1994 Apr;52(4):857-63.
105. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep 1;105(9):2869-83.

106. Kumbhar SS, O'Malley RB, Robinson TJ, et al. . Why thyroid surgeons are frustrated with radiologists: lessons learned from pre- and postoperative US. *Radiographics*. 2016;36(7):2141-2153.
107. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Dessler TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. *J Am Coll Radiol*. 2015 Dec;12(12 Pt A):1272-9.
108. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):901-11.
109. *Biomed Pharmacother*. 2001 Feb;55(1):39-53.
110. Derwahl M. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104 Suppl 4:32-5.
111. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. *Med J Aust*. 2018 Jul 16;209(2):92-98.
112. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Sep;102(3).
113. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid Carcinoma. Version 2.2014*. National Comprehensive Cancer Network; [Accessed March 27, 2015].
114. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most common papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*. 2011; 21 (3):231–236.
115. De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *Thyroid and its diseases*. sixth edition. Churchill Livingstone; 1995. 12 December.
116. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, Arnold JE, Rio UY, Pinski SM, et al. Thyroid Cancer Occurring as a Late Consequence of Head-and-Neck Irradiation — Evaluation of 1056 Patients. *N Engl J Med*. 1976;294:1019–1025.
117. Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident —an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(4):251–260.

118. Schonfeld SJ, Lee C, de González AB. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(4):244–50.
119. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of Iodine Intake as a Reputed Predisposing Factor for Thyroid Cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):701–12.
120. Schumberger M, Pacini F, Tuttle RM. *Thyroid tumors*. Forth edition. Paris: Institute Medico-Educatif; 2015.
121. Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, Van Hasselt CA. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8:367–77.
122. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *AmJ Med.* 1992;93:363–69.
123. Schlumberg MJ. Papillary thyroid carcinoma. *Orphanet encyclopedia.* 2004 March.
124. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, BinHumaid FS, Alkhafaji D, Al-Rijjal RA, et al. Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* (2014) 24:1256–66.
125. Romei C, Ciampi Elisei RR. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* (2016) 12:192–202.
126. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):1-22.
127. Pemayun TG. *Acta Med Indones.* 2016 Jul;48(3):247-257.
128. Myung SK, Lee CW, Lee J, Kim J, Kim HS. *Cancer Res Treat.* 2017 Jan;49(1):70-78.
129. Volpé R. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997;34(5):405-38.
130. Dayan CM. *Lancet.* 2001 Feb 24;357(9256):619-24.

131. Kiel S, Ittermann T, Völzke H, Chenot JF, Angelow A. *BMC Health Serv Res*. 2020 Jan 30;20(1):70.
132. Almandoz JP, Gharib H. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):203-21.
133. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):391-7.
134. Ehlers M, Schott M, Allelein S. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1;24:35-47.
135. Coscia F, Taler-Verčič A, Chang VT, Sinn L, O'Reilly FJ, Izoré T, Renko M, Berger I, Rappsilber J, Turk D, Löwe J. *Nature*. 2020 Feb;578(7796):627-630.
136. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225-237.
137. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 May 20;113(20):353-9.
138. Traylor KS. *Radiol Clin North Am*. 2020 Nov;58(6):1059-1070.
139. Alimanović-Alagić R, Brković A, Kucukalić-Selimović E, Skopljak-Beganović A. *Med Arh*. 2008;62(2):114-6.
140. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. *Maturitas*. 2017 Feb;96:1-9.
141. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab B. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):117-129.
142. Zarkin BA, Chabot JA, Lo Gerfo P. *N Engl J Med*. 1993 Jul 29;329(5):360.
143. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic Factors in Well-Differentiated Follicular-Derived Carcinoma and Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2001;11(7):637-645.
144. Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, et al. C-Cell Hyperplasia Preceding Medullary Thyroid Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1973;289(9):437-441.

145. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, et al. Medullary Thyroid Carcinoma: Clinical Characteristics, Treatment, Prognostic Factors, and a Comparison of Staging Systems. *Cancer*. 2000;88:1139–1148.
146. Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, Carayon P, Henry JF, Roux F, et al. Hypercalcitoninemia apart from medullary thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57: 15–21.
147. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Editorial: Calcitonin Determination in Patients with Nodular Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:425–7.
148. *Presse Med*. 2018 Sep;47(9):722-731.
149. Rowe CW, Bendinelli C, McGrath S. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Sep;85(3):340-3.
150. Viola D, Elisei R. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):285-301.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/10-16	Tarih:29.03.2021
	Prof.Dr.Tevfik DEMİR'in sorumlusu olduğu "Medüller Tiroid Karsinomunun Erken Teşhisine Yönelik Nodüler Tiroid Hastalığı Olan Hastalarda Rutin Kalsitonin Taraması Yapılmalı mıdır?" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒