



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA TİROİD
KANSER İNSİDANSI VE KLİNİKOPATOLOJİK FARKLILIKLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan Peker

Ankara, 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA TİROİD
KANSER İNSİDANSI VE KLİNİKOPATOLOJİK FARKLILIKLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan Peker

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feza Karakayalı

Ankara, 2012

TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan, başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet HABERAL olmak üzere, hocalarım; Prof. Dr. Esat HERSEK ve Prof. Dr. Hamdi KARAKAYALI'ya,

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, bakış açısı ve duruşuyla bize her zaman örnek olan hocam Prof. Dr. Gökhan MORAY'a

Bilgi ve tecrübesinin yanı sıra Adana'daki hastanemizde bizden desteğini hiç esirgemeyen hocam Prof. Dr. Sedat YILDIRIM'a

Sadece bilgi ve tecrübesini değil, aynı zamanda iyi ve zor günlerimizde maddi, manevi desteğini de bizlerden esirgemeyen tez danışmanım, hocamız, ablamız Doç. Dr. Feza. KARAKAYALI'ya,

Bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan bu günlere gelmemde büyük emeği olan hocam Doç. Dr. Yahya EKİCİ'ye

Genel cerrahi konusundaki engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Destek ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Özveri ve sabırla, sevgilerini hiç eksik etmeden beni bu günlere getiren ve her zaman arkamda olan değerli annem ve babama,

Güveniyle, inancıyla, desteğiyle, özveriyle, anlayışıyla ve sabırla ve her zaman sevgisiyle yanımda olan canım eşime,

ve canım oğluma

Teşekkür ederim.

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY), malign tümör gelişimi açısından risk artırıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak, literatürde bu hasta grubunda tiroid kanser gelişimi riskinin artıp artmadığı ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, SDBY nedeniyle diyalize giren hasta popülasyonunda, tiroid kanser prevalansını belirlemeyi ve bu grupta görülen Papiller tiroid kanserlerin (PTK) klinikopatolojik özelliklerini saptamayı amaçladık.

Hastanemizde, Ocak 1997 – Aralık 2011 tarihleri arasında yapılan tüm tiroid ultrasonografi (USG) sonuçları değerlendirilerek, SDBY olan ve normal hasta popülasyonlarında nodüler tiroid hastalığı insidansı belirlendi. Bu 2 hasta grubunda, ince iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB), tiroidektomiler ve ameliyat sonrası patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Her iki hasta grubu için, PTK saptanan olgularda hasta ve tümör özellik farklılıkları değerlendirildi.

Tiroid USG'si yapılan 29.381 hastanın 3.491'i SDBY (Grup 1), 25.890'ı ise kontrol grubu (Grup 2) hastaları idi. Tüm tiroid USG'si yapılan hastaların 11.319'unda (%38.5) nodüler tiroid hastalığı saptandı. Grup 1'de 1.224, grup 2'de ise 10.095 hastada radyolojik olarak nodüler tiroid hastalığı belirlendi. Tiroid bezinde nodül tespit edilen hastalardan Grup 1'de 962, Grup 2'de 4.936'sına olmak üzere toplamda 5.898 (%52) hastaya İİAB'si uygulandı. Grup 1'de İİAB sonucu malign/şüpheli gelen hastaların 136'sı, benign/yetersiz gelen hastaların 161'i, Grup 2'de ise malign/şüpheli gelen hastaların 724'ü, benign/yetersiz gelen hastaların ise 607'si ameliyat edildi. SDBY olan 3.491 kişinin 77'sinde (%2.2), Grup 2'de ise 25.890 hastanın 338'inde (%1.3) tiroid kanseri mevcuttu. SDBY hastalarında tiroid kanseri fazla görülmesi istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$). Sadece papiller tiroid kanserli hastalar değerlendirildiğinde ise, her iki grupta da PTK gelişmesi açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamakla birlikte, SDBY grubunda ki PTK'inde agresif tümör özellikleri olan kapsül invazyonu, multifokal olma ve lenf nodu metastaz varlıklarının istatistiksel anlamlı oranda fazla olduğu saptandı.

SDBY olan hastalarda tiroid kanseri daha fazla görülmekle beraber, papiller tiroid kanserinde normal hasta grubuna göre bir artış saptanmamıştır. Bununla birlikte, SDBY grubunda görülen PTK'nin daha agresif özellik gösterdiklerinin gözlenmesi, bu hastalarda hem erken tanı, hem de tedavi ve takipte daha titiz olmanın gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: SDBY, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Papiller tiroid kanseri.

ABSTRACT

THE INCIDENCE AND CLINICOPATHOLOGIC DIFFERENCES OF THYROID MALIGNANCY IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE

End stage renal disease (ESRD) is thought to be a predisposing factor for malignancy. However, we do not have enough data supporting ESRD as a predisposing factor for thyroid malignancy.

In our report we aimed to define the prevalence of thyroid malignancy and also define the clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma (PTC) in ESRD patients. We defined thyroid nodule incidence in normal and ESRD population by evaluating all thyroid ultrasonography (USG) procedures that were performed between January 1997 - December 2011 in our center. These two groups of patients were compared for their fine needle aspiration biopsies (FNAB), thyroidectomy procedures and permanent pathologies. For each group demographic features of patients with PTC and characteristic features of tumors were evaluated.

Total number of performed thyroid USG procedures were 29,381. Group 1 included 3,491 patients with ESRD. Group 2 included normal population of 25,890 patients. Nodular thyroid disease were detected in 11,319 (38.5%) patients. Nodular thyroid disease were detected in 1,224 patients in group 1 and 10,095 patients in group 2. Total number of 5,898 (52%) FNAB procedures were performed; 962 FNAB in group 1, 4,936 FNAB in group 2. Thyroidectomy were done in 136 patients with malign/suspicious FNAB, 161 patients with benign/inadequate FNAB in Group 1; 724 patients with malign/suspicious FNAB, 607 patients with benign/inadequate FNAB in Group 2. Thyroid malignancy was detected in 77 of 3,491 (2.2%) ESRD patients in group 1, 338 of 25,890 patients (1.3%) in group 2. The incidence of thyroid malignancy in ESRD patients were statistically higher than normal population ($p < 0.001$). Although in case of PTC incidence there was no statistical difference between groups, in ESRD group capsule invasion, multifocality and lymph node metastasis of PTC were statistically more than PTC of the control group.

In ESRD patients thyroid malignancy were more than normal population. However there was not any statistical difference in PTC incidence. In addition to that it was observed that PTC in ESRD patients had more aggressive features than PTC in control

groups. Consequently, clinicians should be more careful in diagnosis, therapy and follow up of these patients.

Key words: End stage renal disease, fine needle aspiration biopsy, papillary thyroid carcinoma

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
İçindekiler Dizini.....	v
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	ix
Şekiller Dizini.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	2
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı ve Etyolojisi.....	2
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği İnsidans ve Prevelansı.....	4
2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri.....	4
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Mortalite ve Morbidite Nedenleri.....	8
2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi.....	9
2.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malignite Gelişimi.....	12
2.1.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malignite Taraması.....	15
2.2. Tiroid.....	15
2.2.1. Tiroid Bezinin Embirolojisi.....	15
2.2.2. Tiroid Bezinin Anatomisi.....	16
2.2.3. Tiroid Bezinin Histolojisi.....	17
2.2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	18
2.2.5. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım.....	20

2.2.5.1. Tiroid Nodül İnsidansı ve Genel Bilgiler.....	20
2.2.5.2. Tiroid Nodüllerinde Tanı Yöntemleri.....	20
2.2.5.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	24
2.2.6. Tiroid Tümörleri.....	27
2.2.6.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	29
2.2.6.2. Folliküler Tiroid Kanseri.....	32
2.2.6.3. Medüller Tiroid Kanseri.....	34
2.2.6.4. Anaplastik Karsinom.....	37
2.2.6.5. Differansiye Tiroid Kanselerinde Prognostik Faktörler....	38
3. Materyal ve Metod.....	41
4. Bulgular.....	44
5. Tartışma.....	51
6. Sonuç ve Öneriler.....	57
7. Kaynaklar.....	58

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ACE.....	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
BFN.....	Benign Folliküler Nodül
BYKT.....	Böbrek Yerine Koyma Tedavileri
CEA.....	Karsinoembriyonik Antijen
DIT.....	Diiodotirozin
DM.....	Diabetes Mellitus
DNA.....	Deoksiribonükleik Asit
DTK.....	Diferansiye Tiroid Kanseri
EPO.....	Eritropoetin
FTK.....	Folliküler Tiroid Kanseri
GFH.....	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN.....	Glomerülo nefrit
HLA.....	İnsan Lökosit Antijen
HD.....	Hemodiyaliz
HT.....	Hipertansiyon
İİAB.....	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KBY.....	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY.....	Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
MIBI.....	Methoxy-isobutyl-isonitrile
MIT.....	Monoiodotirozin
MTK.....	Medüller Tiroid Kanseri
NHL.....	Non-Hodgkin Lenfoma
PTH.....	Parathormon
PTK.....	Papiller Tiroid Kanseri
SAPD.....	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY.....	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
T3.....	Triiodotironin
T4.....	Tiroksin
TGB.....	Tiroksin Bağlayan Globulin
Tl-201.....	Talyum 201
TND.....	Türk Nefroloji Derneği

TRH.....	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH.....	Tiroid Stimüle Edici Hormon
USG.....	Ultrasonografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1.	2010 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etiyojik nedenlere göre dağılımı.....	3
Tablo 2.	Kronik böbrek yetmezliği evreleri.....	4
Tablo 3.	2010 yılında ölen HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı.....	8
Tablo 4.	Böbrek nakli için mutlak ve nispi kontrendikasyonlar.....	11
Tablo 5.	Tiroid tümörlerinin “Dünya Sağlık Örgütü”ne göre histopatolojik sınıflaması.....	28
Tablo 6.	Differansiye tiroid kanserlerinde ‘Bağımsız’ kötü prognostik faktörler.....	39
Tablo 7.	DTK’lerinde prognoz belirlemek için geliştirilmiş skorlama sistemleri.....	40
Tablo 8.	Gruplara göre nodüler tiroid hastalığı ve tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri.....	44
Tablo 9.	Tiroid bezinde nodülü olan hastalara yapılan tiroid İİAB’lerinin gruplara göre dağılımı.....	45
Tablo 10.	İİAB sonucu malign/şüpheli gelen ve tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalar	45
Tablo 11.	İİAB sonucu benign/yetersiz gelen ve tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalar.....	46
Tablo 12.	İnce iğne aspirasyon biyopsisinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	46
Tablo 13.	Hastalara uygulanan boyun diseksiyonları.....	48
Tablo 14.	SDBY ve kontrol gruplarında tiroid kanseri saptanan hastaların demografik özellikleri ve tiroid kanser tipleri.....	48
Tablo 15.	SDBY ve kontrol hasta gruplarında papiller tiroid kanseri saptanan hastalarda klinikopatolojik farklılıklar.....	49
Tablo 16.	SDBY ve kontrol hasta gruplarında papiller tiroid kanseri alt tiplerinin dağılımı.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Tiroid bezinin anatomisi.....	16
Şekil 2.	Tiroid bezinin histolojisi.....	18
Şekil 3.	Tiroid hormon sentezi.....	19
Şekil 4.	İki adet tiroid sintigrafi görünümü.....	23
Şekil 5.	Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması.....	27
Şekil 6.	Tiroid ultrasonografi sonuçlarına göre nodüler tiroid hastalığı saptanan hastalar ve yapılan İİAB sonuçlarına göre tiroid kanseri tanısı alan hasta sayıları.....	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerül filtrasyon hızının (GFH) böbrek fonksiyonlarında tespit edilebilir düzeyde değişikliklere neden olacak kadar, kalıcı bir şekilde azaldığı durum olarak tanımlanabilir. Bu durum genellikle GFH 25 ml/dk'nın altına indiğinde ortaya çıkar. GFH normalin %75'i kadar azaldığında buna sebep olan hasar mutlaka nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen böbrek fonksiyonunun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya böbrek nakli gibi böbrek yerine koyma tedavilerinin (BYKT) uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (1).

SDBY olan hastalarda, genel populasyonla karşılaştırıldığında malignansi insidansında bir artış olduğu bildirilmektedir (2-4). Maisonneuve ve ark. 3 büyük merkezde diyaliz tedavisi gören 831.804 hastada kanser sıklığını genel populasyona göre karşılaştırdıklarında, SDBY hastalarında akciğer, kolorektal, prostat, meme ve mide kanseri gelişimi riskinde bir artış saptamazken, böbrek, mesane, tiroid ve diğer endokrin organ kanserlerinde yüksek risk belirlemişlerdir (5).

Bu hasta grubunda artmış tiroid kanseri gelişim riski, kronik enfeksiyonlara, daha önceki immünsüpresif ilaç kullanımına, nutrisyonel eksikliklere, SDBY'de görülebilen immün sistem bozukluklarına bağlı olabileceği gibi, DNA tamir mekanizmalarında bozulmanın yanı sıra, azalmış antioksidan defans, kısmen böbrek eliminasyonunun azalmasına bağlı olarak karsinogenik maddelerin birikimi de, bu kanser gelişiminde rol oynayabilir (6). Ayrıca SDBY hastalarında, plazma tiroid hormonu düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak tiroid bezi genellikle büyümüştür (7). Büyüyen bu tiroid bezinde guatr, hipotiroidizm, tiroid nodülü ve tiroid malignitesi gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir (8).

Bizim çalışmamızda, kliniğimizde SDBY nedeniyle diyalize giren hasta populasyonunda tiroid kanser insidansını belirlemek ve bu grupta görülen tiroid kanserlerinin klinikopatolojik özelliklerini saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı ve Etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi; kronik böbrek yetersizliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynaktan kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır (1).

KBY'li hastaların büyük bir kısmında böbrek boyutları küçülmüştür ve biyopside asıl nedene bağlı olmaksızın glomerüloskleroz görülür. Altta yatan olaya bağlı olarak belli bir süre geçtikten sonra asıl neden ortadan kalksa dahi gidişat durdurulamaz ve KBY gelişir. Böbreği etkileyen herhangi bir hastalıkta glomerül sayısı azalır ancak yük aynı kaldığı için glomerül başına düşen perfüzyon oranı artar (hiperperfüzyon) ve hiperfiltrasyona bağlı olarak intraglomerüler hipertansiyon gelişir. Büyüme faktörlerinin olaya karışması ile endotelde yırtılma olur, damarlarda trombüs oluşur. Böylece glomerüller tükendikçe geride kalanlara binen yük giderek artar ve süreç hızlanır (1).

Asıl nedenin tedavi edilebildiği ve böbrek hasarının çok ileri olmadığı bazı hastalarda, bu kronik değişikliklere rağmen, böbrekler vücudun gereksinimlerini karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmez. Ancak klinik gidiş, tipik olarak sürekli ve belirti vermeyen nefron fonksiyon kaybıdır. Böbreğin vücut gereksinimlerini artık hiçbir şekilde karşılayamadığı SDBY'ye ulaşıldığında hastayı hayatta tutabilmek için yerine koyma tedavileri adı verilen düzenli hemodiyaliz (HD), sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) veya böbrek nakli gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır (9,10).

Kronik böbrek yetersizliğine yol açan asıl nedenin saptanması her zaman mümkün olmaz. Böbrek hastalıklarının genellikle sinsi bir şekilde seyretmesi ve hekime ancak son dönem böbrek yetersizliğinin geliştiği aşamada başvurulması bu durumun önde gelen sebebidir. SDBY geliştiği zaman ise böbrek biyopsisi yapmanın bir endikasyonu yoktur. Ayrıca, biyopsi yapılsa bile, çoğu kez özgül olmayan bulgular ile karşılaşılır ve altta yatan sebep ortaya çıkarılamaz. O sebeple, ülkeden ülkeye değişmek üzere, kronik böbrek yetersizlikli hastaların %20 ile %35'inde altta yatan olayın saptanabilmesi mümkün olmaz. KBY birçok nedenle gelişebilir. Obstrüktif üropati, primer interstisyel nefrit ve iskemik

nefropati gibi nonglomerüler hastalıklar sıklıkla yeni başlayan hipertansiyon ya da asemptomatik hematüri nedeni ile yapılan araştırma esnasında saptanır. Proteinüri ya da nefrotik sendromla ortaya çıkan fakat enfeksiyon, kollojen-vasküler hastalık veya malignite bulgusu olmayan hastalarda idyopatik glomerülonefrit olasılığı vardır. Birincil böbrek hastalığı olan hastalar ya asemptomatik ya da kronik böbrek hastalığının özgül olmayan semptomlarına sahip oldukları için, tanı için sıklıkla böbrek biyopsisi gerekir. İkincil böbrek hastalıkları tam bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte rutin kan analizleri olguların %60-70'den fazlasında KBY'nin etyolojisini ortaya koyar. Hipertansiyon ve diyabet genellikle KBY'ye neden olmadan en az 10 yıllık hikayeye sahiptir. SDBY'ye neden olan hipertansiyon, sıklıkla kontrolsüz ve akselere hipertansiyondur. Anamnez, analjezikler ya da ağır metaller gibi nefrotoksinlere maruz kalmayı veya lupus, orak hücreli anemi ya da malignite gibi sistemik hastalıklara ait bulguları ortaya çıkarabilir (11).

KBY nedenlerinin sıklığı ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBY nedenleri arasında diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) ilk sıralarda yer almaktadır (12). Ülkemizde SDBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından düzenlemiştir. Buna göre KBY'ye yol açan ilk üç neden DM, HT ve kronik glomerülonefrit (GN) olarak sıralanmıştır. Ülkemizde 2010 yılındaki HD hastalarının KBY nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (13).

Tablo 1. 2010 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı.

Etiyoloji	n	%
Diyabetes mellitus	11.966	30.5
Tip1 DM	1.744	4.4
Tip2 DM	10.252	26.1
Hipertansiyon	10.681	27.2
Glomerülonefrit	2.939	7.5
Polikistik böbrek hastalıkları	1.930	4.9
Piyelonefrit	1.236	3.2
Amiloidoz	806	2.1
Böbrek damar hastalıkları	319	0.8
Diğer	3.562	9.1
Etiyolojisi bilinmeyen	5.376	13.7
Kayıp bilgi	392	1.0
Toplam	39.237	100

2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği İnsidans ve Prevalansı

Türk Nefroloji Derneği 2010 verileri 794 merkezden gelen bilgilere dayanılarak belirlenmiştir. 2010 yılı verilerine göre Türkiye’de BYKT gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 853 (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) olup önceki yıla göre prevalansta artma dikkati çekiştir. 2010 yılında Türkiye’de BYKT insidansı 264 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir ve yeni transplant yapılan vakalarda yalnızca preemtif olanlar hesaba dahil edilmiştir). Bu kayıtlara göre SDBY nedeni ile 41.296 hasta hemodiyalize girmekte, 4.393 hasta SAPD uygulamaktadır. Sağlık Bakanlığı’nın verilerine göre ise, HD’ye giren hasta sayısı 49.505, periton diyalizi yapan hasta sayısı 5.519’dur (13).

2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri

Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetersizliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok gibidir. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından, üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır (14) (Tablo 2). KBY’nin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin eksresyon, biyolojik ve regülatuar fonksiyonları iyi olduğu için klinik belirti veya bulgu görülmez. Glomerül filtrasyon değeri 35-50 ml/dk’nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir (10).

Tablo 2. Kronik böbrek yetmezliği evreleri.

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m ²)
1	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış GFH	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFH ile böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH değeri 20-25 ml/dk olunca üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar, 5-15 ml/dk'ya inince SDBY'den bahsedilir ve hastalar böbrek yerine koyma tedavilerine ihtiyaç duyarlar (10). Üremik semptomların patogenezinin çeşitli toksinler sorumlu tutulmuştur. Üremik semptomlardan, orta molekül ağırlıklı solütlerin daha çok sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde orta molekül ağırlıklı solütlerin birikmesinin nedeni, bu maddelerin böbrek aracılığı ile atılması ve/veya böbrekte yıkılmasıdır (15).

Böbrek yetmezliği ilerledikçe hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkilemeye başlar. KBY'nin semptom ve bulguları başlıca şunlardır:

Sıvı ve Elektrolit Bozuklukları

Böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozuldukça, önceleri hastalarda poliüri görülmektedir. Daha sonraları ise hipernatremi ve hipoalbuminemiye bağlı olarak ödem gelişebilmekte ve bu durumda da oligüri ve anüri olabilmektedir (16). Hipervolemi gelişen hastalar genellikle sodyum kısıtlaması ve diüretik tedaviye yanıt verirler. Ayrıca, sodyum alımının sınırlandırılması, intraglomerüler basıncı düşürerek böbrek hasarının yavaşlatılmasına yardımcı olur (17).

Asit Baz Dengesinin Bozulması

Kompanzasyon mekanizmaları sonucu GFH 30 ml/dk'nın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır (9).

Nörolojik Bulgular

Hastalarda erken dönemde mental konsantrasyon kabiliyeti bozulmuştur. Üremik bulgular ilerledikçe stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, polinöropati, irritabilite, kramp, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma ve ruhsal bozukluklar görülebilir (11,18).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

Sıklıkla görülen bulantı, kusma ve iştahsızlık terminal devreye doğru hastanın durumunu ağırlaştırmaktadır. Bu şikayetlerin nedeni kan üre düzeyinin yüksek olmasıdır. Ayrıca ağız mukozasında iltihaplanma, ağız kokusu, mide ülseri, gastrointestinal kanamalar, konstipasyon ve diyare görülebilmektedir. (16).

Hematolojik ve İmmünolojik Bulgular

Hastalarda anemi ve kan pıhtılaşmasında bozukluk görülebilmektedir. Aneminin başlıca nedenleri eritrositlerin yapımının azalması, ömrünün kısalması ve kan kayıplarıdır. Eritrosit yapımının azalmasının nedeni; eritropoetin (EPO) oluşumunda azalma, kemik iliğinin baskılanması, demir emilimi bozukluğu ve folik asit yetersizliğidir. (19).

Kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık, aşıyla sağlanan immünitede azalma ve tüberkülin gibi deri testlerinde bozulma görülebilir. Ayrıca bu hastalarda ciddi enfeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal enfeksiyon bulguları daha az olabilir (11).

Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Yapılan birçok kardiyovasküler çalışmada GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olduğunda kontrast aracılı nefropati, perkütan koroner girişim sonrası restenoz, tekrarlayan miyokard infarktüsü, diyastolik/sistolik konjestif kalp yetmezliği (KKY), aritmiler ve kardiyovasküler ölüm gelişme oranlarının arttığı tespit edilmiştir (20,21). Ayrıca renin sekresyonu artışı ve volüm fazlalığı nedeniyle oluşan hipertansiyona da sıklıkla rastlanmaktadır (22).

Dermatolojik Bulgular

Hastaların hemen hemen hepsinde deri rengi koyu kahverengidir. Ciltte idrarla atılamayan pigmentin birikimi ve anemileri nedeni ile bu renkte bir görünümüleri olur. Cilt genellikle kurudur ve diyalizdeki hastalar da daha belirgindir (19).

Kemik ve Mineral Metabolizması Değişiklikleri

Bu bozukluğun spektrumu; serum kalsiyum, fosfor, magnezyum anormallikleri ve parathormon (PTH) ve D vitamini metabolizma bozukluğunu içerir. Bu anormallikler ile birlikte üremik durum ile ilişkili diğer faktörler iskelet sistemini etkiler ve renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin kompleks bozuklukları ile sonuçlanır (23).

Metabolik ve Endokrin Sistem Bulguları

Malnütrisyon diyaliz hastalarında yaygındır fakat evre 4-5 hastalarda da görülebilir ve ölüm için artmış risk ile ilişkilidir (24). Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır (25). Buna ek olarak yapılan kontrolsüz protein kısıtlaması malnütrisyonla yatkınlığı daha da arttırmaktadır (26).

KBY'de insülinin klirensi azalır, fakat artmış periferik direnç ile bu durum dengelenir. Bunun sonucu olarak, genellikle herhangi bir klinik durum meydana gelmez ve hastalar hipoglisemiye eğilimli değildirler. Ancak, diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülini azaltmak gerekebilir ve diyaliz başladığında tersine eğilim olabilir (27-29).

Erkeklerde prolaktin seviyeleri evre 5 KBY'de artar ve jinekomasti ve seksüel disfonksiyona katkıda bulunabilir. Testosteron seviyeleri sıklıkla düşük veya normaldir. Evre 4-5 KBY olan kadınlarda hipofizer-ovaryan aks bozulabilir. Lüteinleştirici hormon seviyeleri artmasına rağmen, normal pulsatil salınım ve preovulatuvar pik yoktur. Bundan dolayı sikluslar sıklıkla anovulatuardır ve düzensiz olabilir veya amenore olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri de infertiliteye katkıda bulunabilir (30,31).

Kronik böbrek yetmezliğinde tiroid fonksiyonları birçok yolla etkilenmektedir. KBY'li olgularda glomerül filtrasyon hızındaki değişikliklere bağlı olarak tiroid hormon düzeylerinde de değişiklikler meydana gelmektedir. KBY'li olguların önemli bir kısmında total T4, serbest T4 ve tiroid stimulan hormon(TSH) düzeyleri normal olmasına rağmen total T3 ve serbest T3 düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu durum KBY ve diğer tiroid dışı bazı kronik hastalıklarda da saptanmıştır. Serum T3 düzeylerindeki azalma, serum tiroid bağlayan globulin (TBG) düzeylerindeki azalmaya bağlı veya periferde T4'ün, T3'e dönüşümünü sağlayan 5-deiyodinaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu sayede KBY'li hastalarda serbest T3 düzeyleri düşük tutularak protein yıkımının engellenmesi sağlanmaktadır. KBY'de T3 düzeylerinin düşük olmasına rağmen TSH düzeylerinin normal olması tiroid-hipofiz eksenindeki geri besleme mekanizmasının bozuk olmasına bağlanmıştır (32-37).

Yapılan çalışmalar, KBY'li hastalarda tiroid bezi hacminin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde ortalama tiroid hacmi 17 ml (10-22 ml) iken üremik vakalarda bu değer 24 ml (8-43 ml) bulunmuştur (38,39). KBY'li hastalarda tiroid nodül sıklığı açısından farklı serilerde farklı tanı yöntemleri ile farklı sonuçla bildirilmiştir. Otopsi serilerinde %50-75 arasında oranlar bildirilirken; yüksek rezolüsyonlu ultrason ile %13-40 arasında nodül sıklığı bildirilmiştir. Büyük popülasyonlarda yapılan çalışmalarda sağlıklı erişkinlerde tiroid nodül sıklığı ise %3-7 oranında bildirilmiştir ve adolesan dönemden itibaren yaşla birlikte artış gösterdiği bulunmuştur (38,40).

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Mortalite ve Morbidite Nedenleri

Hemodiyaliz tedavisi ile hasta yaşam hızı altta yatan hastalık, hasta yaşı, merkeze ve ülkeye göre değişkenlik göstermektedir; 1 yıllık yaşam hızı %80-90, 5 yıllık yaşam hızı %60-75 ve 8 yıllık yaşam hızı %50-70 arasında değişmektedir. Mortalite açısından benzer riskleri taşıyan SAPD hastalarında yaşam süresi, hemodiyaliz hastalarından farklı değildir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda yaşam süresi birçok kanserden daha düşüktür (Evre I-II Hodgkin lenfomada uygun tedavi ile 16 yıllık yaşam yaklaşık %93'tür). Mortaliteyi etkileyen başlıca faktörler; hastanın yaşı (yaş arttıkça prognoz kötüleşmektedir), kalp ve damar hastalıkları, diyabetes mellitus, hastalığın akut bir başlangıç göstermesi, yetersiz diyaliz ve altta yatan böbrek hastalığıdır. Amiloidoz hastanın yaşamını olumsuz etkilerken, glomerülonefrit olumlu etkileyebilir (1,13,41). 2010 yılında ölen HD hastalarının ölüm nedenleri tablo 3'de verilmiştir (13).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), BYKT altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, "United States Renal Data System"ın verilerine göre; tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam hastaneye yatışların %20'sinden sorumludur (42). Ülkemizde de TND 2010 verilerine göre hemodiyaliz hastalarındaki ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%53.0). Yine TND 2010 verilerinde, kardiyovasküler nedenlerle ölen HD hastalarında ölüm nedenleri %38.5 ile kalp yetmezliği, % 34.4 ile iskemik kalp hastalığı ve %22 ile de ani ölüm şeklinde rapor edilmiştir (13).

Tablo 3. 2010 yılında ölen HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı.

	Ölen hasta sayısı	Tüm ölümlere oranı
Kardiyovasküler hastalıklar	2.150	53.0
Malignite	509	12.6
Serebrovasküler olay	397	9.8
İnfeksiyon	315	7.8
Karaciğer yetmezliği	68	1.7
Gastrointestinal sistem kanaması	57	1.4
Akciğer embolisi	51	1.3
Diyalize girmeyi reddetme	23	0.6
Diğer	484	11.9
Toplam	4.054	100.0

2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

Predispozan Nedenlerin Saptanması ve Ortadan Kaldırılması

Fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile predispozan faktörler araştırılmalıdır. Predispozan faktörlerin başında nefrotoksik ilaçlar gelmektedir, ayrıca su-elektrolit dengesizliği, hipo/hipertansiyon, enfeksiyon, anemi, üriner sistem taşları, prostat hipertrofisi, kalp yetersizliği de önde gelen nedenlerdendir. Bunların saptanması ve düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenebilir (1,43).

Son Döneme Gidişin Yavaşlatılması

KBY'nin ilerlemesini önlemek için asıl hastalığın tedavisi yanı sıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında diyetin protein içeriğinin kısıtlanması gelmektedir. Ancak bu konu son yıllarda üzerinde en çok tartışılan konulardan birisidir. Klinik çalışmalar başta diyabetikler olmak üzere KBY sürecindeki hastalarda düşük proteinli diyetin yararını göstermiştir. KBY sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerüloskleroza hızlandırır ve üremik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Diyalize girmeyen SDBY olan hastalarda da günlük protein alımı 0.3-0.4 g/kg'a indirilebilir ancak bu durumda da esansiyel amino asit desteği gereklidir. Son yıllarda, malnütrisyon gelişme riski nedeni ile, protein kısıtlamasının yapılmaması şeklinde görüşler giderek ağırlık kazanmaktadır (11).

Hastanın tolere edebileceği en düşük tansiyon en iyi tansiyondur. Bu amaçla ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör blokerleri en iyi seçimlerdir ve hem sistemik basıncı düşürürler hem de efferent arteriolde güçlü vazodilatasyon yaparlar. Bir miktar üre ve kreatinin artışı yapabilirler, bazalin %25'ine kadar artışta ilaçlar kesilmez. Bilateral renal arter stenozunda kullanılmazlar (44).

Üremik Bulguların Tedavisi

Cilt bulguları ön planda ise parathormon düzeyine bakılmalıdır. 2-4 kat yükseklik tolere edilebilir ancak daha fazla yüksek var ise mutlaka düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Hipertansiyon ve koroner sklerozlar tedavi edilmelidir. Üremik perikardit mutlak diyaliz endikasyonudur. Diyabetik hastaların insülin ihtiyacı azaldığı unutulmamalıdır. Hiperpotasemi için potasyumdan uzak diyet verilir gerekirse kayexelat kullanılır. Üremik anemi gelişenlerde hedef hemotokrit düzeyi %30'dur ve anemi yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra eritropoetin kullanılır (1). Hiperürisemi sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir (3).

Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Tedavi

SDBY olan hastalarda böbrek yerine koyma tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek naklidir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2010 verilerine göre; Türkiye'de 2010 yıl sonu itibariyle mevcut SDBY hastalarının BYKT tipleri, %79.2'si HD, %8.4'ü PD ve %12.3'ü ise böbrek nakli olarak bildirilmiştir (13). Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre glomeruler filtrasyon değeri olup glomeruler filtrasyon değerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi 10 – 15 ml/dk düzeyine inince kronik diyaliz tedavisine başlanmaktadır (1).

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagulasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir zardan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. İlk olarak 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960'lardan itibaren de giderek KBY hastalarının tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır. Normalde hastanelerin böbrek diyaliz ünitelerinde yapılır. Hastanın sağlık durumuna göre haftada 2-3 kez uygulanmalıdır. Her seans yaklaşık 4-6 saat sürmektedir (45).

Periton diyalizi, SDBY olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden biridir ve son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır. İlk periton diyalizi uygulaması 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyonuna yol açmaları peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılması esaslarını oluşturmaktadır (46,47).

HD ve SAPD karşılaştırıldığında birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları vardır. HD, özel bir merkezde haftada 2-3 kez 4-6 saat uygulanırken, SAPD evde uygulanır, bu nedenle SAPD uygulayan hastalarda herhangi bir aktivite kısıtlaması olmaz. HD'de zararlı maddeler vücuttan hızlı bir şekilde atılırken, SAPD sürekli uygulama halinde olduğundan zararlı maddeler kanda zaten çok fazla yükselemezler. HD'de damar kanülize edildiği için anemi ve kan yoluyla bulaşan hastalık riski artmışken, SAPD yapan hastada periton enfeksiyonu riski artmıştır (1).

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde seçkin bir yöntemdir (48). Başarılı bir böbrek nakli yaşam kalitesini artırırken, çoğu hastada mortalite riskinde de azalma sağlamaktadır (49). Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan

başarılı böbrek nakillerinde, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. 2010 yılında ülkemizde 2.545 böbrek nakli yapılmıştır. Bu yapılan böbrek nakillerinin yaklaşık %24'ü kadavra iken, bu oran batı ülkelerinde %80'dir (13).

Böbrek nakli yapılması için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır; uyum kuralları kan transfüzyonundaki gibidir. Rh sisteminin ise bir önemi yoktur, çünkü böbrekte Rh ekspresyonu yoktur. Son zamanlarda plazmaferez, immunsupresyon ve splenektomi uygulanarak yapılan kan grubu uyumsuz başarılı böbrek nakilleri bildirilmiştir. Ancak hiperakut rejeksiyon riski gözardı edilmemelidir (50,51).

Doku grubu olarak bilinen insan lökosit antijen (HLA) sisteminde de uyum olmalıdır. HLA sistemi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş doku uygunluk antijenlerini içerir. HLA bölgesindeki antijenler 1. sınıf (A, B, C) ve 2. sınıf (D, DR, DP, DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Böbrek naklinde önemli olan A, B ve DR antijenlerdir. Her insanda ikişer tane bulunur ve bunların önemi A:B:DR = 2:3:5 olarak kabul edilebilir (50).

Tıbbi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucu mutlak kontrendikasyon listeleri oldukça daralmakla birlikte mutlak ve nispi kontrendikasyonlar Tablo 4'de gösterilmiştir (52,53). Diyaliz için uygun bir yolun kalmadığı hasta grubu gözönüne alınarak bu listelerde sapmalar yaşanabilmektedir. İleri yaş ve daha önce nakil hikayesi olması nakil için bir engel oluşturmamaktadır (50).

Tablo 4. Böbrek nakli için mutlak ve nispi kontrendikasyonlar.

Nakil için mutlak kontrendikasyonlar	Nakil için nispi kontrendikasyonlar
Kronik ve tedavi edilemeyen enfeksiyonlar	Aktif enfeksiyonlar
Pozitif cross-match	Koroner arter hastalığı
Yeni maligniteler	Aktif hepatit
Beklenen hasta ömrünün 1 yıldan az olması	Aktif peptik ülser
Kontrolsüz psikiyatrik hastalar	Serebrovasküler hastalık
Aktif madde bağımlılığı	HIV enfeksiyonu
	Daha önce medikal tedaviye uyumsuzluk

2.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malignite Gelişimi

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında SDBY hastalarında %3-13 oranında artmış kanser insidansı vardır (2,54,55,56). Maisonneuve ve ark. diyaliz tedavisi gören geniş bir grup hastada kanser riskini uluslararası işbirliği çalışmasında incelemişler ve Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da SDBY nedeni ile diyaliz tedavisi gören 831.804 hastada kanser sıklığının genel popülasyon ile karşılaştırıldığında arttığını tespit etmişlerdir (5,56). Yine 15 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; 72.484 SDBY hastasını kapsayan 10 çalışmada kanser gözlenme nispi riskinin ortalama 7.6 kat arttığını bulmuşlardır (57,58).

Maisonneuve ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, otuzbeş yaşından genç hastalarda daha yüksek risk olduğu ve bu riskin ilerleyen yaş ile birlikte azaldığı görülmüştür. Çalışmalar incelendiğinde tüm kanser tiplerinden ziyade belli kanser tiplerinde artış vardır. Böbrek, mesane, tiroid ve diğer endokrin organ kanserlerinde yüksek risk belirlenmiştir. Sözü edilen çalışmada virüslerin neden olabileceği düşünülen organ kanserlerinde artış saptanırken, akciğer, kolorektal, prostat, meme ve mide kanserlerinde artış saptanmamıştır (5,56).

SDBY hastalarında özellikle renal hücreli karsinom insidansında artış saptanmaktadır. Port ve ark. yaptığı çalışmada 4.161 SDBY hastasında böbrek kanseri riskinde 4 kat artış (58,59), Japonlara ait bir çalışmada ise idame hemodiyaliz uygulanan 88.534 hastada 41 kat artış bildirilmiştir (58,60). Diyaliz öncesi hastaların %8'inde ve hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz uygulanan hastaların süreye bağlı olarak %10-90'ında görülen edinilmiş kistik böbrek hastalığı ile böbrek kanseri gelişimi arasındaki ilişki tanımlanmıştır (58,61). Bu hastalarda gelişen tümörler sıklıkla multifokaldir ve %6-27'si diğer organlara metastaz yapabilir (62,63). Proksimal tübül hücrelerinin proliferasyonu ve böbrek iskemisi bu durumda malign transformasyona katkıda bulunan faktörler olabilir (63). Polikistik böbrek hastalığı ve atnalı böbrek de böbrek kanseri riskinin yüksek olduğu durumlardır (64).

Kinlen ve ark., 1.651 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada Non-Hodgkin lenfoma (NHL) insidansında artış bildirmişlerdir (58,65). ABD'de yapılan benzer bir çalışmada ise NHL riskinde artış saptanmazken, böbrek ve endometrial kanserlerde 4 kat artış bildirmişlerdir. Aynı çalışmada erkeklerde prostat kanserinde de küçük bir artış saptamışlardır (58,59). Prostat kanseri riskindeki artış nedeniyle tarama amacıyla PSA

taini önerilmekte ancak diyaliz hastalarında yapılan çalışmada serbest PSA moleküllerinin yüksek akım membranından geçtiği gösterildiğinden düşük akım membrani ile güvenilir sonuç alınabilir veya total PSA molekülleri membranı geçmediğinden diyaliz işleminden bağımsız olarak taramada kullanılabilir (66). İtalya'da yapılan toplum taramasında ise diyaliz uygulanan hastalarda renal hücreli karsinom, karaciğer kanseri ve lenfoma yüksek oranda saptanmıştır (67). Inamoto ve ark., Japonya'da 23.309 diyaliz hastasını kapsayan çalışmalarında karaciğer, kolon, rektum, mesane ve böbrek kanserlerin prevalansında yükseklik saptamışlardır (68).

Diyaliz tedavisi uygulanan popülasyonda kanser patogeneğinde böbrek hastalığı veya tedavi rejimiyle direk veya indirek ilişkili birçok faktör rol oynayabilir. İmmün sistem fonksiyonunda ve DNA tamir mekanizmalarında bozulmanın yanısıra azalmış antioksidan defans, kısmen böbrek eliminasyonun azalmasına bağlı olarak karsinojenik maddelerin birikimi, kronik enfeksiyon ve inflamasyonlar normal popülasyona göre SDBY hastalarında daha sık görülür, malign transformasyon ve tümör oluşumunda birlikte rol oynayabilir (6,58). Malign transformasyonun potansiyel başlıca mekanizmaları şunlardır:

İmmün Sistem Fonksiyonunda Bozulma

SDBY hastalarında hücrel ve humoral immün yanıtın ikisi de sıklıkla etkilenmiştir (69-71). Üremik hastalarda immunizasyon yanıtında azalma, dolaşımdaki B ve T lenfosit sayısında azalma, yardımcı T hücrelerin supresör T hücrelere oranında azalma ve gecikmiş kutanöz hipersensitivite görülür (72-74).

Antioksidan Kapasitesinde Azalma

Oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz, katalaz gibi enzimleri ve askorbat, karotenoid, tokoferol, koenzim Q10'u kapsar (75). SDBY'de hasarlı proksimal tübül hücrelerinde sentez defektine bağlı olarak plazma glutatyon peroksidaz aktivitesi azalmıştır (76,77). Serum selenyum düzeyindeki azalma da buna katkıda bulunur, çünkü selenyum enzimin aktif merkezinde yer alır (78,79). Epidemiyolojik çalışmalarda, düşük serum selenyum düzeyi kanser gelişimi için risk faktörü olarak görülmüştür (80). Selenyumun tümör gelişimindeki koruyucu etkisi prokarsinojenlerin karsinojenlere aktivasyonundaki rolü ile ilişkili olabilir. Selenyumla beraber hemodiyaliz hastalarında askorbat, tokoferol, karotenoid ve koenzim Q10 gibi antioksidanların diyetle alımı da azalmıştır, bu durumun da hemodiyaliz hastalarında kanser riskinin artmasında rolü olabilir (58,81,82).

Parathormon Fazlalığı ve 1,25- dihidroksikolekalsiferol Eksikliği

Primer hiperparatiroidizmin tiroid, meme ve gastrointestinal traktüs kanserleri ile olan birlikteliği nedeniyle, SDBY'de de sekonder hiperparatiroidizm sık görüldüğünden PTH fazlalığının bu hastalarda karsinogenezle ilişkisi tartışılmalıdır (58,83). PTH'nın in vivo olarak kemik iliği ve karaciğer, in vitro olarak T lenfositlerde proliferasyonu artırdığı gösterilmiştir (58,84). 1,25-dihidroksikolekalsiferol ise hücre proliferasyonunu baskılar ve immatür veya neoplastik hücrelerin diferansiasyonunu sağlar, ancak SDBY'de, 1,25-dihidroksikolekalsiferol eksikliği olması nedeniyle PTH'nın tümör oluşumundaki olumsuz etkilerini önleyemez (58,85).

Kronik İnfeksiyon ve İnflamasyonlar

Hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C enfeksiyon prevalansı yüksektir, bu durum kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gelişimine neden olabilir (86,87). Japonyada hemodiyaliz hastalarında onkojenik insan T-hücre lösemi virüs tip I'in aktivasyonunun neden olduğu erişkin T hücre lösemilerinde artış tanımlanmıştır (88).

Diyaliz ile İlişkili Faktörler

Diyaliz karsinojenik bir potansiyele sahiptir. Hemodiyaliz hastaları etilen oksid, dietilhexilphthalate ve nitrosaminler gibi karsinojenlere maruz kalırlar. Periton diyaliz tedavisi gören hastaların diyalizatında glutamik asit piroliz ürünleri bulunabilir (58,89).

İlaçlar

Azatiopirin, metotreksat, siklofosfamid ve siklosporin kullanımı deri, dudak, uterus, mesane ve karaciğer kanserleri ile lenfoma ve sarkomların prevalansında artışa neden olabilir (90). Analjezik kullanımı özellikle fenasetin ile üriner traktüsün transizyonel hücreli karsinomu ilişkilendirilmiştir (58,64). Diüretiklerin kronik kullanımı renal hücreli kanser gelişiminde risk faktörü olabilir (91). Kalsiyum kanal blokerlerinin de kanser defans mekanizmalarından apoptozu inhibe ettikleri deneysel olarak gösterildiğinden kronik kullanımları kanser görülme riskinde rölatif artış yapabilir (92).

DNA Onarımı Bozukluğu

Konservatif tedavi uygulanan kronik üremik hastalarda DNA onarımı deprese olur, hemodiyaliz tedavisinin birinci yılında üremik toksinlerin eliminasyonuna bağlı olarak bu durumda düzelmeye gözlenir, ancak uzun dönem hemodiyaliz tedavisi ile yan etkiler ve kısmen üreminin sebat etmesi nedeniyle DNA onarımı baskılanır (6,58).

Karsinojenik Maddelerin Birikimi

Üremik hastaların plazmasında diyaliz uygulaması başlamadan hemen önce yapılan ölçümlerde karsinojenik heterosiklik aminlerin yüksek olduğu gösterilmiştir (93,94).

2.1.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malignite Taraması

SDBY hastaları, kanserin erken tanı ve tedavisi amacıyla dikkatli izlenmelidir. böbrek, endometrium ve prostat kanserlerine daha sık rastlandığından her yıl pelvik ultrasonografisi (USG) yapılmalıdır. Makroskopik veya de novo mikrohematürisi olan hastalarda böbrek görüntülemesi gereklidir. Gastroenterolojik malignitelerin taramasında gaitada gizli kan bakılması, üst ve alt gastrointestinal endoskopik incelemeleri, abdominal ultrasonografi kullanılarak erken tanıya gidilebilir (58,95).

Serum tümör belirleyicilerinin çoğunluğu yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapıdadır ve bunlar diyaliz sırasında yeterince temizlenemeyebilir. Bu nedenle tümör belirleyicileri, KBY hastalarında kanser tarama ve tedavisinin takibinde pek güvenilir değildirler (96).

2.2. Tiroid

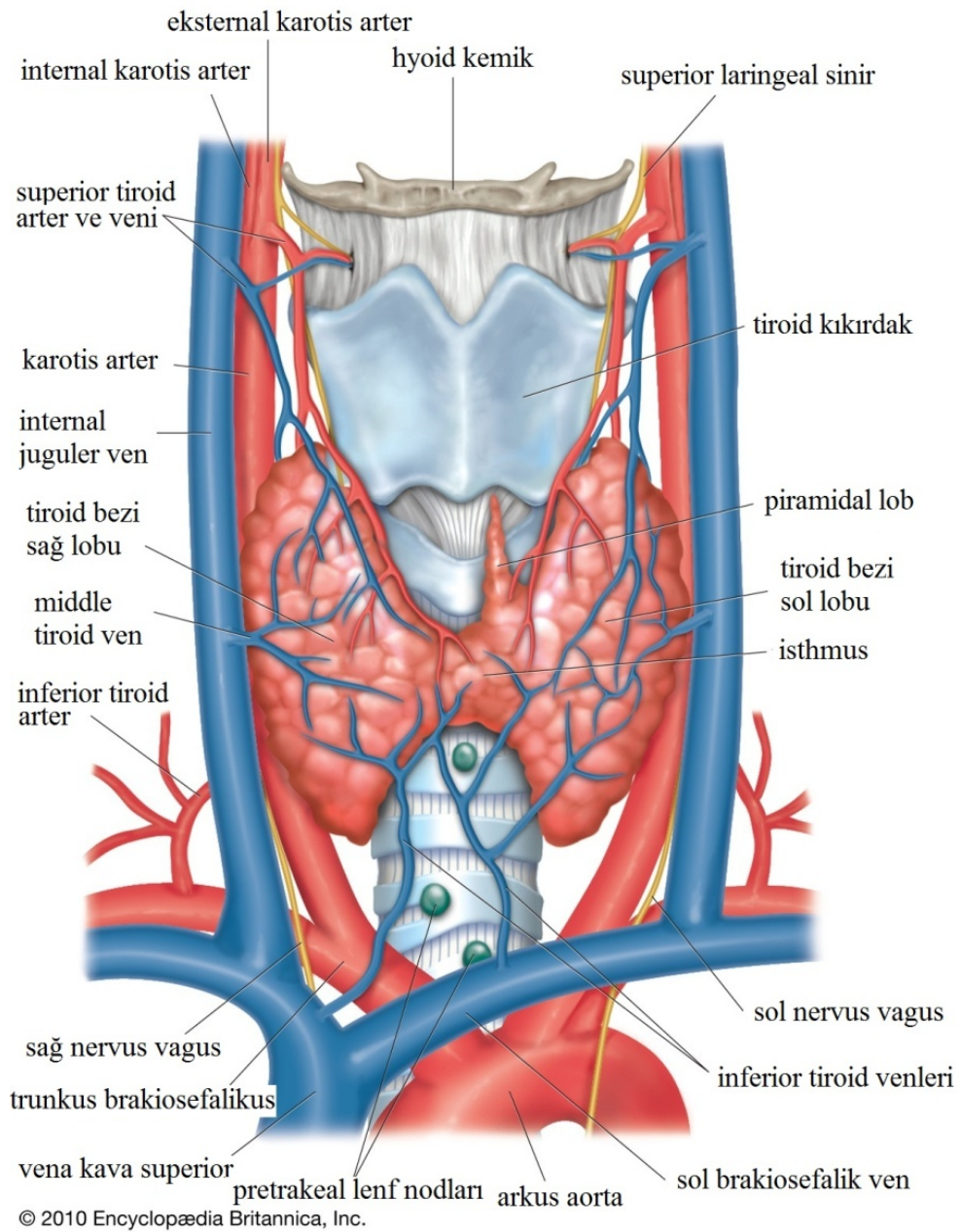
2.2.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid dokusu median ve iki adet lateral taslaktan meydana gelir. Median taslak foramen caecum düzeyinde kaudale doğru büyüyen median duktus benzeri invajinasyondan, primitif farinksin tabanında gelişir. Tiroglossal duktus olarak da bilinen bu yapının tabanında gelişmekte olan tiroid glandı bulunmaktadır. Önceleri sferik görünümde olan tiroid, trakeanın önündeki asıl lokalizasyonuna doğru ilerlerken gestasyonun yaklaşık 7. haftasında bilobere şekil alır. Başlangıçta solid yapıdaki tiroid taslağı, gestasyonun 9. haftasında folliküler hücre kordonları ve tabakaları oluşturmaya başlar. 10. haftada küçük folliküller belirir. 14. haftada folliküler hücreler ile döşeli, lümenlerinde kolloid bulunan iyi gelişmiş folliküller izlenir (97).

İki adet lateral tiroid taslağı, ultimobranşial yapılardan meydana gelir. Ultimobranşial yapılar hala farinks ile bağlantı halinde iken, paratiroid taslağı ile birlikte boynun her iki tarafından aşağı doğru migrasyona başlar. 7-8. haftalarda farinks ve paratiroidden ayrılırlar. Ultimobranşial yapıların lümenleri proliferen hücreler ile oblitere olarak solid bir yapı halini kazanır ve sonuçta median tiroid taslağı ile birleşir (97).

2.2.2. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. İki lob (sağ ve sol) ve bunları birleştiren istmusdan oluşmaktadır. Ayrıca; bu yapılara ilave olarak istmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob, %50-80 oranında bulunur (98,106).



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, genelde 1 ile 4. trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid bezi yüzeyden derine doğru; deri, süperfisiyal fasiya, derin boyun fasiyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid bezi normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır (98,99,106).

Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. İnfior tiroidal arter genellikle trunkus tiroservikalisten, nadiren subklavian arterden köken alır. Nadir olarak arcus aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur (99,106).

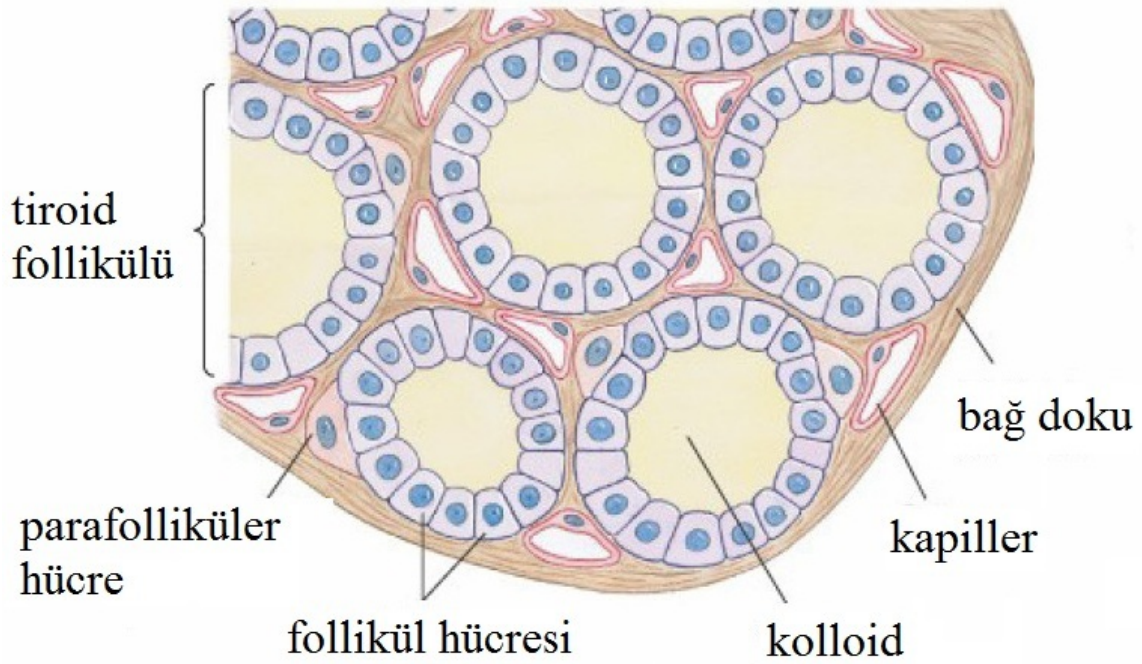
Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (99). Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur (99,106). İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar (99-102).

2.2.3. Tiroid Bezinin Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid dokusunun çevresinde fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içerisine septalar göndererek lobülasyonlara neden olur. Lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısını oluşturan folliküllerden meydana gelir. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroidi yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir follikül; içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir (99,103,106).

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle)

hücrelerdir. Bu hücelere aynı zamanda A, B, C hüceleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tirosit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nın etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, Hurthle hücresi, onkosit) çok miktarda serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobülin sentezi yapabilmesine karşılık fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nın kontrolünde değildir (99,104-106).



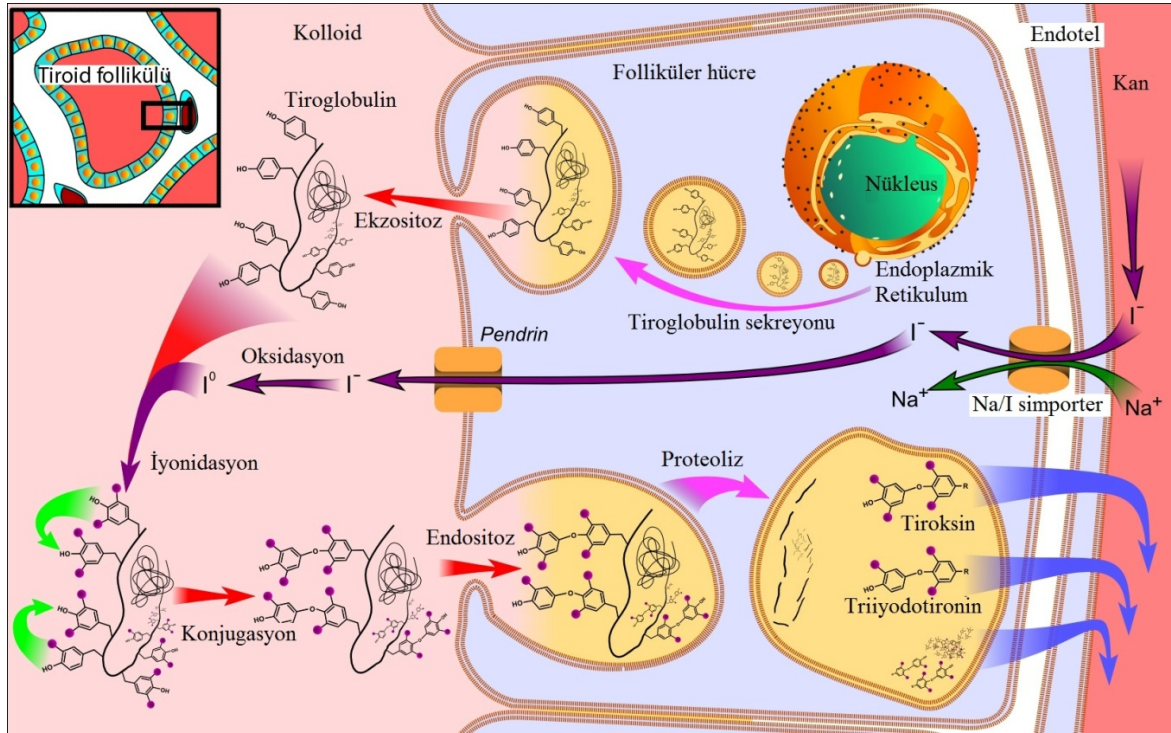
Şekil 2. Tiroid bezinin histolojisi

2.2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezi folliküler hücelereinden tiroksin ve triiyodotironin hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücelereerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır (106). T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrielerde oksidasyon olaylarını hızlandırır, hücre zarı yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler (107).

T3 ve T4 salınımı ön hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun kontrolü altındadır. TSH; T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif geri besleme). TSH'nın salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nın (tirotropin salgılatıcı hormon) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin salınımının artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür (108,109).

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağlıdır. İyot tiroid bezi follikül hücreleri tarafından aktif transport sistemi ile tutulduktan sonra okside olarak tiroglobulin içerisinde tirozin ile birleşir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroksin bağlayan globuline (TBG) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar. Salgılanan hormonlar plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu proteinler; Tiroksin bağlayan globulin, Tiroksin bağlayan prealbümin ve albümindir (106). Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (106-110).



Şekil 3. Tiroid hormon sentezi

2.2.5. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım

2.2.5.1. Tiroid Nodül İnsidansı ve Genel Bilgiler

Guatr klinik olarak tiroid bezinin büyüyüp, genişlemesi olarak tanımlanır. Fonksiyonel ve yapısal büyüme bir veya birden fazla bölgede olabilir. Tiroid bezindeki büyüme tiroidit, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid malignitesi gibi nedenler olmadığı takdirde genellikle basit nodüller guatr olarak tanımlanır. Etiyolojide; genel olarak iyot eksikliği en büyük etkidir. Diğer risk faktörleri ise; sigara kullanımı, doğal guatrojenler, emosyonel stres, ilaç ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir (111).

En sık görülen tiroid hastalığı tiroid nodülleridir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte sıklığı da artar (112). Tiroid nodülleri insidansı, araştırılan popülasyona bağlıdır. Guatrın epidemik olmadığı bir bölgede nodül insidansı %4.2 olarak bulunmuştur. Epidemik guatr bölgesinde bu oran artar. Genel tahmini insidansı %4-8'dir. Otopsi çalışmaları sonuçları, klinik olarak nodül saptamaya yönelik çalışmaların sonuçlarından çok farklıdır. Otopsi çalışmalarında erişkinlerin %50'sinden fazlasında, çoğu 1 cm'den küçük, palpe edilemeyen nodüller saptanmıştır. Bunların ancak %20'si palpe edilebilecek büyüklüktedir. Bir araştırmada 50 yaş ve üstü gruptaki insanların %50'sinde tiroid nodülü saptanmıştır. Tiroid dışı nedenle ölmüş bir grup otopsi olgusunda yapılan çalışmada da %12 soliter, %38 multipl nodül saptanmıştır. Hatta bu serideki olguların %4'ünde tiroid malignitesi vardır. Sonuç olarak hastalığın histopatolojik insidansı ile klinik insidansı oldukça büyük fark göstermektedir (113).

2.2.5.2. Tiroid Nodüllerinde Tanı Yöntemleri

Tiroid nodüllerinin %95'i benigndir. Klinikte aslında sık olmayarak kozmetik problemlere, bası ve hipertiroidi semptomlarına sebep olabilirler. Fakat esas kritik soru tiroid nodülünün malign olup olmadığıdır. Tiroid nodüllerinin bu kadar sık görülmesi ve ancak %5'inin malign olması nedeniyle her nodülün yapısının ve fonksiyonlarının araştırılması gerek ekonomik gerekse teknik açılardan mümkün değildir. Bu nedenle nodüllerin tanı, takip ve tedavisinde bir algoritmanın takip edilmesi gereklidir. Malign hastalığı düşündürecek semptom ve bulguların saptanması için ilk basamak mutlaka hastanın klinik değerlendirmesi olmalıdır. Bir çok hastada hiçbir klinik bulgu yoktur ve yine bir çok hastada nodül büyüklüğü ve histolojik yapısı ile semptomlar arasında bir bağlantı yoktur (114,116).

Tiroid nodüllerinde öykü, malign lezyonlardan şüphelenmede bir gösterge olabilir. İyonize radyasyona maruziyet tiroid nodülü ve kanseri için bir risk faktörüdür. Yaşın bir nodülde kanser olasılığını etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Tiroid nodüllerinde kanser sıklığı yaşla birlikte artmasına rağmen, soliter tiroid nodülü olan genç hastalarda kanser sıklığı yüksektir (15 yaş altında %45) (117,118). Yaşlı hastalarda yeni nodüllerin görülmesi yüksek kanser riskini akla getirir (65 yaş üstünde yaklaşık %45). Kadınlarda tiroid nodülleri daha sık görülmesine rağmen tiroid kanseri erkeklerde üç kat daha sıktır. Tek bir nodülün habis olma şansı multinodüler olandan daha fazladır (117,119). Tiroid kanseri görülme sıklığına bölgesel farklılıklarda etki eder. Tiroid hastalıkları genellikle tiroid kanseri ile birlikte değildir ancak Hashimoto tiroiditi ile birlikte lenfoma sıklığında bir artış görülür. Ayrıca multiple endokrin neoplaziler açısından hastada labil hipertansiyon ve ailede tiroid hastalığının varlığı araştırılmalıdır (117).

Fizik muayenede nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi lokal semptomlar malign lezyonun doku invazyonunu gösterebileceği gibi, benign nodüler guatrda birlikte de olabilir. Tiroid kanserli hastaların %5'inden daha azında lokal semptomlar vardır. Obstruktif semptomları olan hastaların %0–10'unda tiroid kanseri vardır. Radyasyona maruz kalmamış populasyonda multinodüler guatrda malignite riski soliter nodülden daha azdır (yaklaşık %10). Radyasyona maruz kalanlarda ise bu oran daha yüksektir (% 18–30 arasındadır) (117,118).

Laboratuvar incelemeler

Laboratuvar incelemeleri nodüler tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle yardımcı olamamaktadır. Tiroid hormon değerleri genellikle normaldir ve diferansiye tiroid kanserleri için özgül tümör belirteçleri yoktur. Tiroid kanserli hastaların çok az bir kısmında karsinoembriyonik antijen düzeyleri yüksektir. Serum tiroglobulin düzeyleri foliküler epitelden köken alan diferansiye kanserlerde yüksek, anaplastik veya medüller tiroid kanserlerinde normal veya düşüktür. Tiroglobulin düzeyleri, diferansiye kanserlerin cerrahi tedavisinden sonra normale döndüğü halde metastatik kanserlerde böyle olmaz. Benign ve malign soliter tiroid nodüllü hastalar karşılaştırıldığında ise tiroglobulin düzeylerinde önemli farklılıklar görülmemiştir. Bunun ötesinde tiroglobulin düzeyleri Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, subakut tiroidit ve nontoksik tiroidit gibi benign hastalıklarda da yüksek olabilir. Bu nedenlerle tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde serum tiroglobulin düzeyi ölçümleri yeterince yardımcı olamamaktadır. Medüller tiroid kanseri olan hastaların %75'inde serum kalsitonin düzeyleri yüksektir ve ailede tiroid

kanseri olan hastalarda özellikle ölçülmelidir (117,120). Ancak yanlış pozitif sonuçlar sıktır ve anormal sitolojik bulgularla veya klinik olarak medüller tiroid kanserinden şüphelenmedikçe bu ölçüm hem yararsızdır, hemde maliyet etkin değildir (117,121).

Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi tiroid glandının tüm kitlesi yanında içerdiği nodüler yapının özelliklerini gösterir. Nodülün solid, kistik veya mikst yapısını ortaya koyar. Genellikle solid nodüllerin malign olabileceği fikri geçerli olmakla beraber mikst, hatta kistik nodüllerin malign olma olasılığı da vardır. Nodülün çevre düzenini, varsa içerdiği tipik noktalar şeklindeki konsantrik kalsifikasyonu (psammom cisimleri) göstererek tanıda yardımcı olabilir. Ancak maligniteyi kesinlikle ortaya koyacak bir yöntem olmayacağı açıktır. USG, palpe edilmeyen nodüllerin saptanmasında, supresyon sağaltımının izlenmesinde ve çevredeki lenf nodüllerinin saptanmasında yararlı olur. Kronik tiroidit zemininde gelişen lenfoma mikst-kistik bir yapı ile dikkati çekebilir. USG'nin tiroid glandına uygulanması ve yüksek rezolüsyonlu aletlerin elde edilmiş olması tiroide 1-2 mm çaplı nodüllerin belirlenebilmesini sağlamıştır. Ancak bu gelişme özellikle erişkin insanlarda ve iyod eksikliği bulunan bölgelerde milimetrik boyuttaki nodül sıklığını %50'nin üzerine çıkarmış, çoğu kolloid birikimi ya da basit hücre proliferasyonundan ibaret olan bu yapıların malignite açısından, gereksiz değerlendirilmesine neden olmuştur (122).

Tiroid Sintigrafisi

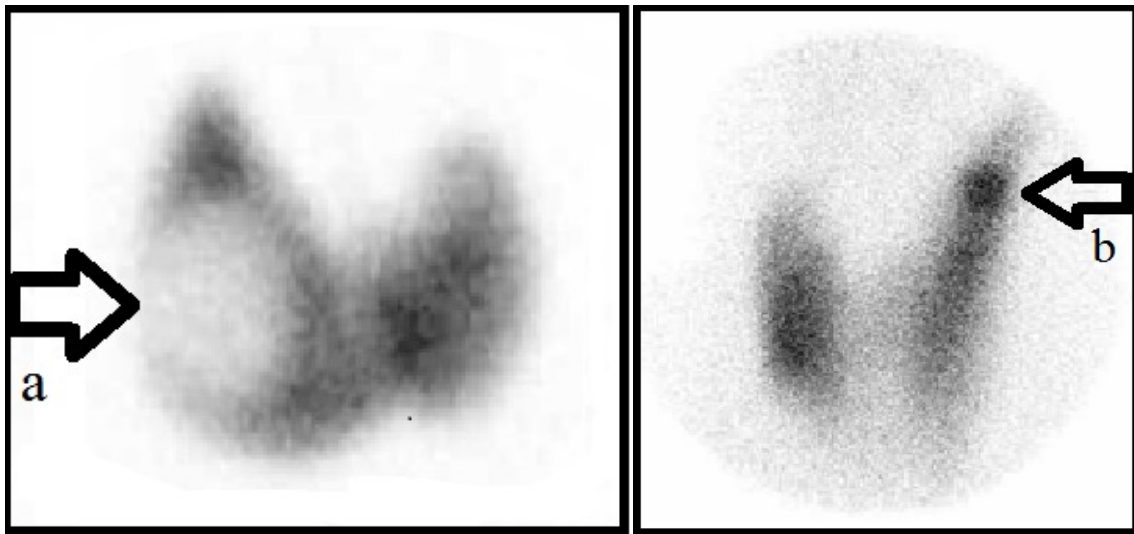
Genel olarak tüm tiroid hastalıklarında sintigrafik tetkikler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Sintigrafik tetkikler, lezyonun anatomik yerleşiminin yanı sıra fizyolojisi hakkında da bilgi verir. Tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan yöntem hastaya verilen radyonüklidlerden yayılan ışınların gama kamera tarafından algılanıp şekilsel hale dönüştürülmesidir. Teknik olarak ucuz ve kolaydır. Ancak kullanılan maddelerin radyasyon yayması ve radyoaktif ışımaya maruz kalmaları nedeniyle kullanımlarında bazı kurallara uyulması gerekir (124).

Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131'dir. Bu üç maddeden yarılanma ömrü en kısa olan I-123'dür. I-131 ise uzun yarı ömrü ve fazla radyasyon yayma özelliğinden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Tc-99m ise yarı ömrünün kısalığı, az radyasyon yayması ve ucuz oluşu nedeni ile günümüzde en yaygın kullanılan tiroid radyofarmasötik ajandır. Yarı ömrü

6 saat olup hastaya yüksek dozda verilebilmesi nedeni ile injeksiyondan 20 dakika sonra tiroid sintigrafisi çekilebilir. I-131 diğer iki radyofarmasötikten farklı olarak tedavi amaçlı da kullanılabilir. Özellikle iyi diferansiye tiroid kanseri metastazlarının tespitinde ve tedavisinde kullanılır. Tiroid sintigrafisinde sıklıkla kullanılan bu üç ajan dışında özellikle tiroid kanserlerinin ve metastazlarının araştırılmasında Talyum 201 (Tl-201) kullanılmaktadır. Tl-201 malign tiroid nodüllerinde daha fazla tutulur. I-131 ile yapılan sintigrafide tespit edilemeyen tiroid kanserleri Tl-201 ile tespit edilebilir(124-126).

Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) da tiroid kanseri metastazlarının tanısında kullanılan bir radyonüklittir. Bunların dışında özellikle indiferansiye tiroid kanserlerinin tespitinde lezyonda tutulum gösteren Ga-67 ve Tc (V) DMSA (dimercaptosuccinic asit) da kullanılmaktadır (124,127).

Sintigrafide nodüler yapılar genelde 8 milimetrenin üstünde ise tespit edilebilmektedir. Tiroidin sintigrafik tetkikinde yorum bezdeki tutulum oranına göre yapılır; nodüler yapılar sintigrafiye göre soğuk (hipoaktif), sıcak (hiperaktif) veya ılık (normoaktif) olarak değerlendirilir (şekil 4). Soğuk nodüllerde radyoaktif ajanla işaretli iyodun transport ve organifikasyonu bozuktur. Bu nedenle lezyon bölgesinde birikim çevre tiroid dokusundan daha azdır. Sintigrafide tiroid nodüllerinin %85'i soğuk olup bu lezyonların %10-25'inde kanser gelişme riski vardır. Sıcak nodüllerden kanser gelişme riski ise %1 olup tüm nodüllerin de %5'i sıcak nodüllerdir (124,128).



Şekil 4. İki adet tiroid sintigrafisi görünümü. Sol tarafta a ile işaretli ok hipoaktif bir nodülü, sağ tarafta b ile işaretli ok ise hiperaktif bir nodülü gösteriyor.

2.2.5.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve ameliyat için hasta seçiminde çok değerli bir tanı aracıdır. Tanı değerinin çok yüksek olması, ucuz olması ve kolay uygulanabilir olması bu tanı aracını önemli kılan nedenler arasındadır (117).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) için bugün 22-27 gauge iğneler kullanılmakta olup en sık kullanılanı 25 gauge iğnedir. Bu metod tiroidin histolojik incelemesinin yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm. çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir (129). Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAB ile doku tanısı %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir (117).

Literatürde İİAB sonuçları %50-90 benign (ortalama %70), %10-30 oranında şüpheli yada nondiagnostik (ortalama %20), %1-10 oranında da malign (ortalama %5) olarak belirtilmiştir (130-132). Böylece kanser şüphesi ile yapılacak cerrahi oranı %25 oranında azaltılabilmektedir. Bu yöntem ile yapılan sitolojik analizin doğruluğu biyopsiyi ve sitolojik incelemeyi yapan kişiye bağlı olarak %50-97 arasında değişir. 1 cm'den küçük nodüllerde ve 4 cm'den büyük kistik nodüllerde biyopsi daha zor olur ve hata oranını arttırır (117).

USG eşliğinde İİAB'nin doğru ve kesin tanıyı koymada mükemmel bir tanı yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (133). Bu oranlar %80-95 olarak bildirilmiştir. USG eşliğinde İİAB eğer kistik bir materyal varsa tamamen boşaltılmasına ve kistin tama yakın kollapsına neden olabilmektedir. Bazı araştırmacılar USG ve İİAB'nin birlikte kullanılmasının erken evre kanserleri yakalamada çok etkili olduğunu belirtirler (132). İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı USG eşliğinde İİAB endikasyonlarını oluşturur (134,135).

İİAB'nin kullanılması ameliyata giden hasta sayısını yarıya indirmekle kalmamış aynı zamanda önemli bir maddi yararda sağlamıştır. Biyopsi sonucuna göre ameliyat olan hastalarda malignite sıklığında iki katına çıkmıştır. Literatürde İİAB'nin sensitivitesi %65-98

(ortalama %83) arasında değişmekle birlikte spesifitesi %72-100 (ortalama %92) oranlarında bildirilmektedir (131,136). Bu nedenlerden ötürü tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin rutin kullanılması önerilmektedir (117).

İİAB'nin raporlanmasında standardizasyonu sağlamak amacı ile günümüze kadar çeşitli klasifikasyon şemaları önerilmiştir (141-143). Bu şemalardan hiçbiri üzerinde geniş çaplı bir konsensus oluşmamıştır. İİAB'nin raporlanmasında kullanılan terminolojinin patologlar arasında farklılıklar göstermesi klinisyenler açısından zaman zaman karışıklık yaratabilmektedir (144,145). Bu nedenle patologlar ve klinisyenlerin İİAB raporlarında ortak tanı terminolojisi kullanabilmesi için ilk kez 2007 yılında Bethesda, Maryland'de "National Cancer Institute" sponsorluğunda bir konsensus toplantısı başlatılmış ve 2009 yılında 'Bethesda sistemi' adı altında bir raporlama formatı geliştirilmiştir. (137-139).

Bethesda sistemi ile İİAB raporunun genel tanı kategorisi ile başlaması önerilmektedir. Bu amaçla altı adet genel tanı kategorisi belirlenmiştir. Gerektiği durumlarda her bir ana tanı kategori grubunun da alt kategoriler, açıklayıcı notlar ile desteklenmesi tavsiye edilmektedir. Tanı kategorilerinin malignite riski ve bu olgulara klinik yaklaşım raporlarda ayrıca belirtilebilecek diğer hususlardır (139,140).

1.Nondiagnostik veya Yetersiz: Her İİAB materyali yeterlilik açısından değerlendirilmelidir. Yaymaları kaplayan kan, oldukça kalın hazırlanmış yaymalar, alkol ile fikse edilmiş yaymalarda havada kuruma artefaktı ya da yetersiz sayıda follikül hücresi bulunan materyaller nondiagnostik veya yetersiz tanı grubu içinde değerlendirilir. İİAB'nin yeterli olması için en az 10 benign follikül hücresi içeren en az 6 grubun görülmesi gereklidir. Bol miktarda kolloid izlenen, kronik lenfositik tiroiditis veya granümatöz tiroiditis gibi inflamasyon içeren nodüller ile sitolojik atipi bulunduran ancak yeterli miktarda follikül hücresi içermeyen nodüller de yeterli olarak kabul edilir. Sadece makrofajlardan oluşan ve kist içeriğini yansıtan yaymalar ise nondiagnostik kategorisinde yer alır (139,140).

2.Benign: Bu grup içinde benign folliküler nodül (BFN), tiroiditler ve seyrek olarak izlenen diğer antiteler yer alır (139,140). BFN değişken oranlarda kolloid, benign görünümlü folliküler hücreler, Hürthle hücreleri ve makrofajlar içerir (140). Follikül hücreleri genellikle makrofolliküler dizilim yapar (139,140). BFN olgularının büyük

çoğunluğunu nodüler guatr ve folliküler adenomalar meydana getirir. Tiroiditis olgularını ise lenfositik tiroiditis ile daha az oranda granüloamatöz tiroiditis olguları oluşturur (137).

3.Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon: Bazı İİAB yaymaları benign, kuşkulu veya malign kategorileri içinde kolaylıkla değerlendirilemez (139). Bu grup lezyonlarda nonneoplastik bir lezyonda beklenenden daha fazla yapısal veya nükleer atipi gözlenmekle birlikte atipi derecesi malign veya kuşkulu tanısı için de yeterli değildir (137,146).

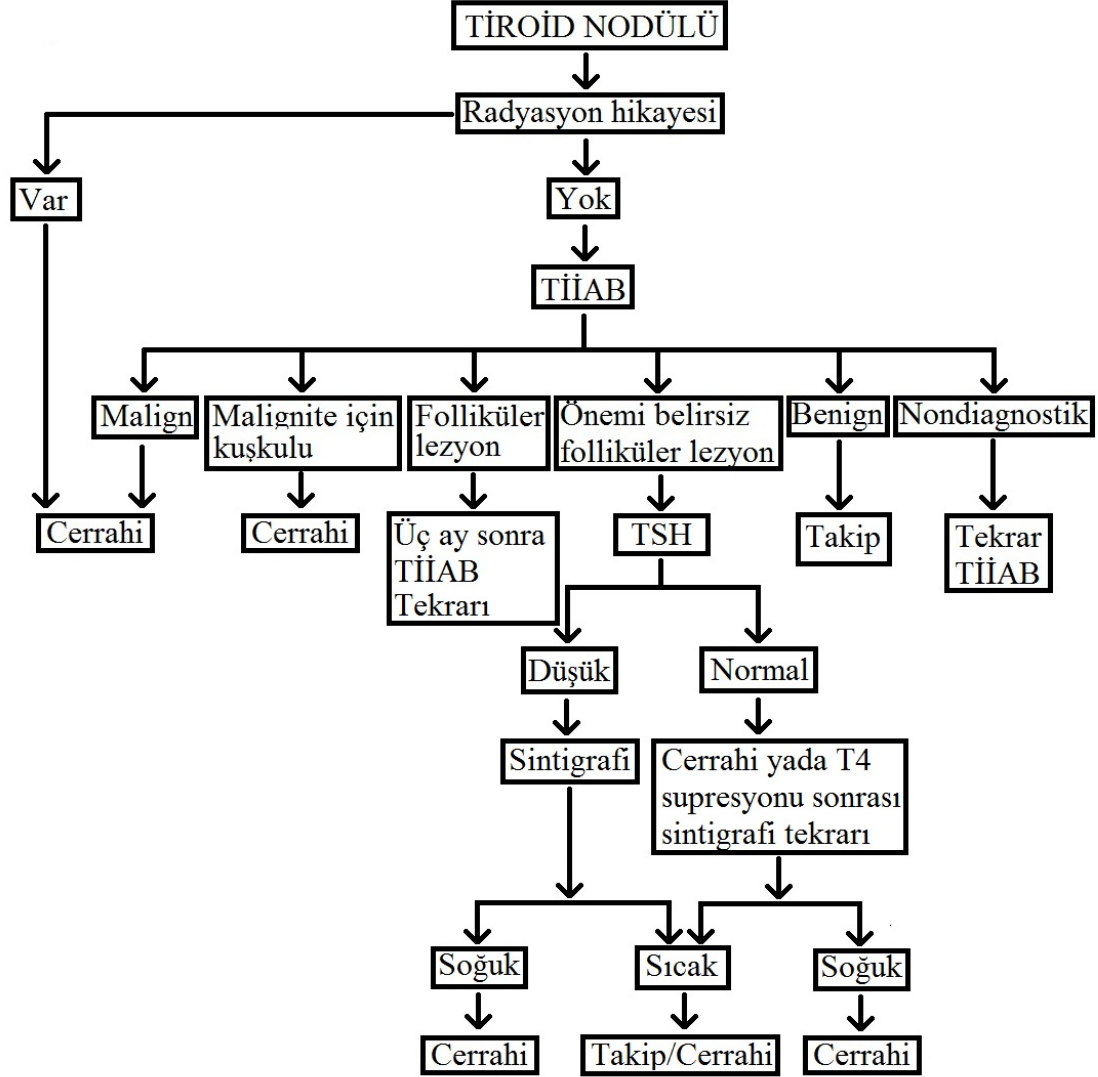
4.Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi İçin Kuşkulu: Bu tanısal kategoriye kullanılmadaki amaç folliküler tiroid kanseri (FTK) olma olasılığı olan nodülleri saptamak ve bu olguları lobektomiye yönlendirmektir (139). Bu kategorideki lezyonların çoğunu Folliküler adenom veya adenomatoid nodüler guatrlar oluşturmaktadır. Malign olan olguların çoğu FTK olmakla birlikte, bu olguların önemli bir kısmını da papiller tiroid kanserinin (PTK) Folliküler varyatı meydana getirmektedir. Sellüler nitelikteki yaymalarda follikül hücreleri belirgin nükleer yığılma yapar veya baskın mikrofollikül yapıları oluşturur (140). Ancak yaymada sadece sellülaritenin bulunması bu tanıyı koymak için yeterli değildir (139,140). Zeminde kolloid yoktur veya çok az izlenir. Hürthle hücreli tümörlerin folliküler tümörlerden daha farklı sitolojik görünüme sahip olması ve bu iki tümörde farklı genetik mekanizmaların gösterilmiş olması nedeni ile Bethesda sisteminde, hemen tamamen Hürthle hücresi içeren neoplazi veya neoplazi kuşkusu içeren folliküler lezyonların ‘folliküler neoplazi, Hürthle hücreli tip/ folliküler neoplazi için kuşkulu, Hürthle hücreli tip’ başlığı altında değerlendirilmesi uygun görülmüştür (137-140).

5.Malignite İçin Kuşkulu: Birçok tiroid kanseri özellikle de PTK, İİAB ile kolaylıkla tanınabilir (139,140). Ancak bazı olgularda nükleer değişiklikler belirgin olmayıp fokal olarak gözlenir. Bu durum PTK’nın folliküler varyantında daha sık olarak izlenir (138,139). PTK’nın karakteristik bir veya iki özelliği mevcutsa, bu bulgular sadece fokal olarak saptanıyorsa malign tanısı kesin olarak verilemez (139,140). Bu olgular malignite için kuşkulu olarak raporlanır. Benzer prensipler medüller karsinoma ve lenfoma için de geçerlidir.

6.Malign: Sitolojik özellikler malignite ile uyumlu olduğunda kullanılan bir tanısal kategoridir. Malign olan olguların çoğunu PTK oluşturur (137,140).

Tiroid nodullerine cerrahi kararda esas olan İİAB sonuçlarıdır. Eğer sonuç malign ise tartışmasız tedavi cerrahidir. Eğer sonuç benign ise yutma güçlüğü, nefes darlığı, ses

kısıklığı gibi lokal semptomların varlığında, hipertiroidin eşlik ettiği durumlarda ve takipte nodulde belirgin büyüme varsa cerrahi tedavi önerilir. Şüpheli sonuçların %20'si cerrahi sonrası malign tanısı almaktadır. USG ve biyopsi sonrası nodullerin yaklaşık %5'ine tanı konamaz ve bunların cerrahi tedavi edilmesi gerekir (şekil 5).



Şekil 5. Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması.

2.2.6. Tiroid Tümörleri

Tiroid kanserleri, endokrin sistem içinde en sık rastlanan kanserlerdir (147). Buna rağmen tiroid kanserleri tüm tiroid hastalıkları içinde ve tüm kanserler içinde nispeten küçük bir oranı oluştururlar. İngiltere’de yılda 1.000 kadar yeni tiroid kanser olgusu bildirilmektedir. Yine İngiltere’de yılda 200 kişi tiroid kanserinden ölmektedir (148).

ABD’de yılda yaklaşık 20.000 yeni tiroid kanseri ile karşılaşmaktadır. ABD’de yılda 200.000 kadar tiroid kanseri hastası rekürrens ve/veya progresyon olup olmadığı açısından takip altındadır (149). Ülkemize ait güvenilir sayılar yoktur. Ancak son yıllarda tiroid ultrasonografisi ve USG eşliğinde İİAB’nin gelişmesi ile saptanan tiroid kanseri (Özellikle papiller tiroid kanseri) sayısının hızla arttığını biliyoruz. Bunun gerçek bir artış mı yoksa 1 cm’den küçük mikrokanser olgularının farkedilmesine mi bağlı olduğunu tam olarak söylemek güçtür (150).

Tablo 5. Tiroid tümörlerinin “Dünya Sağlık Örgütü”ne göre histopatolojik sınıflaması

Tiroid karsinomları	Diğer tiroid tümörleri
Papiller karsinom	Teratom
Foliküler karsinom	Primer lenfoma ve plazmositom
Az diferansiye karsinom	Ektopik timoma
İndiferansiye (Anaplastik) karsinom	Anjiosarkom
Skvamöz hücreli karsinom	Düz kas tümörleri
Mukoepidermoid karsinoma	Periferik sinir kılıfı tümörleri
Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom	Paraganglioma
Müsinöz karsinom	Soliter fibröz tümör
Medüller karsinom	Foliküler dentritik hücreli tümör
Mikst medüller ve foliküler hücreli karsinom	Langerhans hücreli histiyositozis
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör	Sekonder tümörler
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	
Tiroid adenomu ve benzer tümörler	
Foliküler adenom	Lipoadenom
Mikro/makro/foliküler adenom	Atipik adenom
Onkositik	Hyalinize trabeküler tümör
Taşlı yüzük hücreli	
Berrak hücreli	

Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu tiroid bezini oluşturan tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri follikül epitelinden kaynaklanan tiroid kanserleridir (153,154). Papiller ve folliküler kanserler iyi diferansiye tiroid kanseri olarak adlandırılırlar ve tiroglobulin sentezlerler. Tüm tiroid kanserlerinin %94’ünü oluşturmaktadırlar (155).

Diferansiye tiroid kanserleri yavaş büyüme eğilimindedirler ve prognozları da oldukça iyidir. Anaplastik kanserlerin ise prognozları oldukça kötüdür. Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan ve kalsitonin üreten kanseri medüller tiroid kanseridir. Sporadik ya da ailesel olabilir (153). Tüm bu kanserler tiroid malignitelerinin %98'ini oluşturmaktadır (154). Tiroidin kanserleri tiroidin lenfositleri ile stromal ve vasküler yapıdaki hücrelerinden de kaynaklanabilir. Ayrıca diğer organ malignitelerinin metastazları da olabilir (151,153,155). Tiroid tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütüne göre histopatolojik sınıflaması tablo 5'te verilmiştir.

2.2.6.1. Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri tüm tiroid kanserleri arasında en sık görülen tiroid kanseridir. Tiroid kanser olgularının yaklaşık %80'inden sorumludur. Servikal lenf noduna yayılım eğilimi olmasına rağmen uygun şekilde tedavi edilirse uzun dönemli prognozu mükemmeldir (156). Radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir (151,153).

En sık 3. ve 4. dekada görülmesine rağmen 4. dekada pik yapar. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazladır. Çocuklarda cinsiyet oranı eşittir (153). Tiroid kanserleri içerisinde en iyi prognoza sahip olanıdır. Mortalitesi %10'dan düşüktür (157). Papiller tiroid kanseri genellikle kapsülsüz, sınırları belirsiz, invaziv bir tümördür. Yaklaşık %10'u kapsüllü olabilir (153). PTK olgularının yaklaşık %20-80'i multisentrik ve 1/3'ü de bilateral olarak bildirilmiştir (157). PTK hem tiroid bezi içerisinde yayılmaya hem de tiroid kapsülünü ve boyundaki komşu yapıları invaze etmeye eğilimlidir. Sıklıkla lenfatik sistem yoluyla yayılır (152). Lateral ve santral boyun lenf nodlarına ya da mediasten lenf nodlarına metastaz yaparlar. Tanı anında yaklaşık %50'sinde lenf nodu metastazı vardır. Hatta Japonya'dan bildirilmiş bir çalışmada mikroskopik olarak hastaların %84'ünde lenf nodu metastazı saptanmıştır (158). Tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazı da artmaktadır. Tümör istmusa olduğu zaman ya da her iki tiroid lobunda varsa; lenf nodu metastazı bilateral olma eğilimindedir; mediastene ilerleyebilir ya da yumuşak dokuyu invaze edebilir. Tüm bunlar kötü prognoz kriterleridir (158). Lenfatik yayılımın yanında hematojen olarak da yayılabilir. Özellikle kemik ve akciğer olmak üzere uzak metastaz yapmaya eğilimlidir (152). Uzak metastaz tanı sırasında %5'den daha azdır (151).

PTK tanısı; histolojik olarak papiller yapı, psammoma cisimciklerinin olması ve nükleus özelliklerine (ince kromatin yapısı, nükleer yarıklanma) göre konulur. Bu papiller yapılar; vasküler-stromal iskelet ve etrafında dizilmiş karakteristik hücrelerden

oluşmaktadır. Bu papiller yapının varlığı PTK tanısı için önemli bir ipucu olmakla birlikte Graves hastalığında, benign nodüllerde ve hipotiroidik guatlarda görülen makro ve mikro psödopapillalardan ayırt edilmelidir. PTK'nın tipik nükleus özellikleri (ince kromatin yapılı, büyük çaplı ve büyük nükleoluslu, soluk boyanan, oval ya da elonge şekilde düzensiz sınırlı nükleuslar, longitudinal yarıklı varlığı, intranükleer yalancı inklüzyonlar, sitoplazmik invaginasyon, buzlu cam görünümlü nükleuslar) tanıda ayırt ettiricidir (151).

Tüm papiller karsinomların yaklaşık %60'ını klasik tip, geri kalanını ise varyantları oluşturur. Papiller karsinomun varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılıklar gösterirler. Papiller karsinomun sık görülen varyantları ve bunların klinik davranışları şöyledir:

Papiller mikrokarsinom: PTK tümör boyutu 1 cm ve altında olduğu zaman papiller mikrokanser olarak adlandırılmaktadır. Papiller mikrokanser insidansı gün geçtikçe artmaktadır (151,157). Çoğu mikrokanserler okült olup, başka bir benign tiroid hastalığı nedeniyle yapılan ameliyat sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır (151,158). İnsidental mikrokanserlerin insidental olmayanlara göre daha düşük persistans ve rekürrens oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Otopsi serilerinde mikrokarsinom insidansı %25 olarak bulunmuştur (152). Papiller mikrokarsinomun prognozu daha iyi olarak bilinir (151).

Tümör çapının rekürrens ya da persistan hastalıkla ilişkisi bulunmamasına rağmen, lenf nodu metastazı ve çevre dokuya yayılımın tümör boyutu küçüldükçe daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir. Vakaların yaklaşık %20'si multifokaldır. Yüzde 60'ında servikal lenf nodu metastazı vardır. Akciğer metastazı nadirdir. Rekürrens ve mortalite sıfıra yakındır. Bazı papiller mikrokanserler agresif seyir gösterebilirler. Papiller mikrokanserlerde cerrahi sonrası I-131 tedavisi; tümör multisentrik, lenf nodu pozitif, kapsül ya da damar invazyonu varsa önerilmektedir (151,159).

Foliküler varyant: Tüm papiller kanserlerin yaklaşık %10'undan sorumludur. Papiller yapılar içermeyen küçük-orta büyüklükte irregüler şekilli folliküllerden meydana gelir. Folliküllerin içinde değişken oranlarda kolloid bulunur. Follikülleri döşeyen hücrelerin çoğunda nükleuslarda irileşme, buzlu cam görünümü, nükleer yarıklar ve intranükleer psödoinklüzyonlar izlenir. Olguların üçte biri enkapsüledir. Akciğer metastazları sıktır ve tedaviye iyi yanıt verirler. Prognozu ise klasik tipe benzerdir (103,106).

Makrofolliküler varyant: Papiller tiroid karsinomunun en nadir görülen formudur. Tümörü oluşturan folliküllerin oldukça büyük (200 µm'den büyük) olması ile

karakterizedir. Makrofolliküller tümörün yarısından fazlasını oluşturur. Arada daha küçük çaplı folliküller gözlenebilir. Follikülleri döşeyen hücreler karakteristik PTK nükleus özelliklerine sahiptir, ancak bu özellik fokal olarak da izlenebilir. Bu tümörler sıklıkla enkapsüledir (103). Bu alt tip, düşük lenf nodu metastaz insidansı ile karakterizedir (160).

Onkositik (Hürthle hücreli) varyant: Genellikle papiller, daha az olarak da folliküler veya solid büyüme paterni de gösteren bu tümörlerde, geniş eozinofilik/granüler sitoplazma ve PTK için karakteristik olan nükleus özellikleri izlenir. ‘Warthin benzeri’ varyant, onkositik papiller karsinomanın alt tipi olarak kabul edilir. Onkositik tümör hücreleri karakteristik olarak PTK nükleus özellikleri gösterir. Papiller yapıların stromasında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. Olguların çoğu kronik lenfositik tiroidit ile ilişkilidir (103,137).

Berrak hücreli (Clear cell) varyant: Papiller karsinomanın nadir olarak görülen bu varyantı, tümörün yarısından daha fazlasını oluşturan papiller karsinoma nükleer özelliklerine sahip berrak hücrelerden meydana gelir. Papiller, folliküler veya solid büyüme paternleri izlenebilir. Bazı tümörlerde berrak hücrelere onkositik hücreler eşlik edebilir. İntra ve ekstrasellüler mürin birikimi bazen gözlenebilir (103,137).

Diffüz sklerozan varyant: Tipik olarak çocuklar ve genç erişkinlerde izlenen, bir ya da her iki tiroid lobunun tümör ile diffüz tutulumu ile karakterizedir. PTK’ların yaklaşık olarak %2’sini oluşturur ve kadınlarda belirgin olarak daha fazla saptanır. Mikroskopik olarak tiroidin tümör ile diffüz tutulumu, dens sklerotik fibrozis, yoğun lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammoma cisimciği ve yaygın skuamöz metaplazi izlenir (103,137). İlk prezentasyonda lenf nodu metastazı genelde sıktır ve yaklaşık %25’inde akciğer metastazı vardır (115).

Kolumnar hücreli varyant: Oldukça nadir olan bu varyantta nükleer stratifikasyon gösteren kolumnar hücreler yaygın olarak izlenir. Tümör hücrelerinin sitoplazması eozinofilik veya berraktır. Bazı tümörlerde subnükleer vakuolizasyon dikkati çeker. Nükleuslar elonge şekilli, koyu kromatinlidir. PTK’ya ait nükleus özellikleri fokal olarak izlenir. Tümörde papiller, folliküler, solid veya kribriform büyüme paterni veya bunların kombinasyonları gözlenebilir. İğsi hücreli büyüme alanları ve skuamöz metaplazi odakları, nadiren psammoma cisimcikleri saptanabilir (103,137). Sıklıkla erkeklerde görülür. Yaklaşık %90’ın üzerinde uzak metastazı vardır. Kapsüllü olduğu zaman prognozu daha iyidir (115).

Uzun hücreli (Tall cell) varyant: Boyu eninin en az 3 katı olan uzun kolumnar hücrelerin tümörün en az %50'sini oluşturması ile karakterizedir. Nükleer yarıklanmalar ve psödoinklüzyonlar sıktır. Hücre sınırları belirgin, geniş dens eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. (103). Sıklıkla yaşlı hastalarda bulunur. Olguların yaklaşık %25'inde vasküler invazyon izlenir. Ekstratiroidal yumuşak dokuya invazyonu ve uzak metastazı fazladır. Bu tümörde sıklıkla p53 tümör süpresör gen mutasyonları tespit edilir. Uzun dönemdeki mortalitesi tipik papiller kansere göre 2-3 kat fazladır (115).

Solid (Trabeküler) varyant: Hemen tamamı ya da yarısından fazlası solid, trabeküler veya yuvalanmalar şeklinde büyüme paterni gösteren tümörlerdir. En sık izlenen büyüme paterni olan solid patern, fibröz stroma ile ayrılan tabakalar ve yuvalanmalar oluşturan hücrelerden meydana gelir. Stroma oldukça ince olabileceği gibi kalın fibröz bantlar da içerebilir. Trabeküler paternde anastomozlaşan tümör bantları izlenir. Yuvalanmalar ile karakterize paternde ise ayrışma artefaktı gösteren fibrovasküler stroma ile çevrelenmiş belirgin sınırlı tümör adaları mevcuttur. Tüm PTK'ların %1-3'ünü oluşturan solid varyant, gençlerde, özellikle de iyonize radyasyona maruz kalan çocuklarda sık olarak izlenir (103,137).

Kribriform karsinoma: Daha çok genç kadınlarda görülür. Multifokal yerleşimli bu tipte papiller, solid, kribriform ve fuziform yapılar bulunur. Bu tip ailevi adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu olan hastalarda görülür (161)

Enkapsüle varyant: PTK'ların büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip, papiller tiroid karsinomunun klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi prognozludur(115).

Fasiitis benzeri stroma içeren papiller karsinoma: Bu varyantta nodüler fasiitisi andıran bol miktarda sellüler stroma gözlenir. PTK alanları çevresindeki stromada işsi hücrelerden oluşan fasiküller izlenir. Miksoid matriks ve dens keloid benzeri kollajen de stromada dikkati çekebilir. Monoton görünümdeki stromal hücreler ince kromatinlidir ve küçük nükleoller içerir. Mitotik figürler nadir olarak saptanır (103).

2.2.6.2. Folliküler Tiroid Kanseri

Papiller tiroid karsinomundan sonra görülen en yaygın diferansiye tiroid karsinomu tipidir. Diferansiye tiroid karsinomlarının %15-20'sini oluşturur. Sıklığı endemik iyot eksikliği yaşanan bölgelerde %40'a çıkabilir, iyot eksikliği yaşanmayan bölgelerde ise %5'e inebilir (106).

İleri yaşlarda ortaya çıkar. Özellikle ileri yaştaki erkeklerde saptanan tiroid nodüllerinin folliküler tiroid karsinomu olma olasılığı yüksektir. Ancak kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Genellikle sessizdirler ve tek solid nodül şeklindedirler. Kitlelerinde nekroza fazla rastlanmaz. Diğer tiroid lobuna uzanım gösterebilirler. Papiller tiroid karsinomu gibi lenf nodu metastazları sık değildir, genellikle hematogen yolla yayılırlar. Papiller tiroid karsinomuna kıyasla uzak metastazlarına daha sık rastlanır. Akciğer, kemik ve santral sinir sistemi en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Metastazları genellikle I-131 konsantre etme yeteneğindedir. Akciğer grafisinde akciğer parankiminde büyük nodüler kitleler, kemikte patolojik kırık oluşturan osteolitik kitleler, santral sinir sisteminde çeşitli nörolojik sekel oluşturan kitleler şeklinde ortaya çıkabilirler. Metastatik kitlelerde nadiren tiroid hormonu üretimi ve triiodotironin tirotoksikozu gelişebilir (106,115).

İİAB ile tanı koymak zordur, folliküler adenom ve folliküler karsinom ayrımı sitolojik olarak yapılamaz. Bu iki tümörde tanı kapsül ve/veya damar invazyonu varlığına göre konulur (138). Sitolojik incelemelerde bu özellikler değerlendirilemediği için bu grup içerisinde yer alan lezyonlar folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi yönünden kuşku olarak raporlanır (138). Folliküler neoplazilerin en karakteristik özelliği zeminde kolloid içermemeleri ve mikrofolliküler patern oluşturmalarıdır. Genellikle kolloid içermeyen yaymalarda, folliküler hücreler mikrofolliküller, sınırsız yapılar, rozet ya da trabekülalar oluşturur. Nükleer yığılma sıklıkla izlenir. Folliküler hücreler normal boyutta veya normalden daha büyük olup, nispeten uniform görünümlü, yuvarlak ve hafif hiperkromatik nükleuslu, belirgin olmayan nükleollüdür (137).

FTK folliküler diferansiyasyon gösteren ancak diğer spesifik tip tiroid malignitelerine ait özellikler içermeyen malign epitelyal bir tümördür (163). Mikroskopik olarak follikül yapılarından meydana gelir, nadiren trabeküler veya solid alanlar gözlenebilir (162). Yapısal veya sitolojik atipinin varlığı malignite tanısı için yeterli değildir, kapsül ve/veya vasküler invazyonun görülmesi gereklidir. İnvazyon yaygınlığına göre FTK klasik olarak iki ana kategoriye ayrılır; minimal invaziv (enkapsüle) folliküler karsinom ve yaygın invaziv folliküler karsinom (162). Minimal invaziv folliküler karsinomda sınırlı kapsüller ve/veya vasküler invazyon gözlenir. Yaygın invaziv folliküler karsinomda ise çevre tiroid dokusu veya kan damarlarında yaygın invazyon saptanır ve klinik seyri daha agresif olup uzun dönem takipte mortalite oranı %30-50 civarındadır (137).

FK'ların "Dünya Sağlık Örgütü"ne göre belirlenmiş iki alttipi bulunmaktadır. Bunlar; onkositik (Hurthle hücreli karsinom) ve berrak hücreli varyantlardır. Onkositik varyant; %75'den fazla oranda Hurthle hücre özelliği (onkositik görünüm) gösteren folliküler hücrelerden oluşan tümörlerdir. "Dünya Sağlık Örgütü" sınıflaması bunları ayrı bir grup olarak kabul etmemekle birlikte pek çok yazar klinikopatolojik özelliklerinin folliküler tümörlerden farklılık göstermesi nedeniyle bunları ayrı bir grup olarak değerlendirmeyi uygun bulmaktadır (164). Berrak hücreli varyantta ise tümörü oluşturan hücreler baskın olarak berrak özellikte follikül epitel hücreleridir. Tümör hücreleri içinde glikojen, lipid, müsin veya dilate mitokondri bulunur (103).

2.2.6.3. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroid kanserlerinin %3-10'unu ve tiroid kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık olarak %13.4'ünü oluşturmaktadır. Tiroid bezinde yer alan parafolliküler C hücrelerinden köken aldığı için nöroendokrin tümörler grubunda incelenir. Medüller tiroid kanseri insidansı jeografik değişiklikler göstermez, bölgesel iyot dengesizliklerinden etkilenmez, etiolojide suçlanabilecek herhangi bir ekzojen faktör yoktur ve diğer tiroid bezi hastalıklarıyla bir ilişkisi gösterilememiştir (165).

Medüller tiroid kanseri esas olarak 2 şekilde karşımıza çıkar; herediter (ailesel) tip ve sporadik tip. Herediter tip Tip II Multipl Endokrin Neoplazilerle (MEN) birlikte (MEN 2A, MEN2B) görülebilir. Medüller tiroid kanserlerinin %84'ü sporadik, %16'sı ise herediterdir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; ancak sporadik form daha çok 4. dekatta, herediter tip ise daha çok 3. dekatta görülür (165).

Medüller tiroid kanseri kalsitonin üreten ve salgılayan C hücrelerinden gelişir. C hücreleri embriyolojik olarak ultimobronkial cisimciklerden köken alırlar ve APUD (amine precursor uptake decarboxylation) hücre grubunun üyesidirler. C hücrelerinde ayrıca karsinoembriyonik antijen (CEA), prostoglandinler, vazoaktif intestinal peptid, melanin, substans-P, somatostatin, serotonin, kromogranin, nöron spesifik enolaz, gastrin releasing peptid, histaminidaz, kalsitonin gen related peptid gibi başka biyolojik aminler de sentez edilmektedirler (165).

Makroskopik olarak tipik bir MTK solid, sert, kapsülsüz fakat rölatif olarak iyi sınırlı ve kesit yüzeyi gri renkli olarak görülür. Mikroskopik olarak fibröz stroma ile birbirinden ayrılmış içi şeklinde, poligonal hücre tabakaları oluştururlar. Sitoplazma ince granüllü görünümde ve eosinofiliktir; çekirdekler ise santral yerleşimlidir. Olguların

hepsinde bulunmamakla birlikte amiloid varlığı (kalsitonin ve prokalsitonin moleküllerini içerir) hastalığın tipik özelliğinden bir tanesidir. Herediter MTK sıklıkla C hücre hiperplazisi ile birlikte; bilateral ve multisentriktir. Sporadik MTK is genellikle tek tümör olarak ortaya çıkar. Herediter MTK'da önce C hücre hiperplazisi başlar sonra nodüler hiperplazi mikrokarsinoma ve belirgin karsinom şekline dönüşür. Herediter MTK'da (MEN) nöral krest öncü hücrelerinde otozomal dominant kalıtımla taşınan bir mutasyon olduğu bilinmektedir. Bunun sonucunda nöral krest hücreleri proliferasyon olmaktadır daha sonra da malign değişikliğe uğramaktadırlar. C hücrelerinde somatik bir mutasyon oluşması sonucunda ise sporadik MTK ortaya çıkmaktadır. Tüm herediter MTK formlarında RET protoonkogeninde germline mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte oluşan RET nokta mutasyonunun MTK oluşumu için yeterli olup olmadığı henüz bilinmemektedir (165).

MTK'nın ilk belirtisi sıklıkla tiroid bezinde soliter nodül ve/veya boyunda ele gelen kitledir. Bu nodül genellikle ağrısızdır. Hastaların bir kısmında her zaman ele gelmesi bile servikal lenfadenopati mevcuttur; yaklaşık olarak %10-20'sinde ise tanı anında uzak metastaz (sıklıkla karaciğer, akciğer ve kemik) saptanır. Hastada uzun süreli ishalin olması da klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu tümörler iyot tutmadıkları için sintigrafide soğuk nodül olarak saptanırlar. Hastalığın bir diğer prezentasyon şekli ise MEN tanısı almış veya ailede MTK öyküsü olan olguların tarama amacıyla değerlendirilmesidir. MEN 2A'lı hastalarda belirtiler genellikle 3. dekatta ortaya çıkar. Hastalarda feokromositoma ve hiperparatiroidi genellikle MTK'dan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda böbrek taşı şikayeti ve hipertansiyon mevcut olabilir. MEN 2B çocukluk döneminde marfanoid görünümün olması, nöromaların bulunması ve tiroide nodülün görülmesi ile daha erken yaşlarda tanınabilir. Tanı esnasında bunların %80'inde lenf bezleri tutulmuş ve %20 olguda uzak metastaz vardır. MEN 2B'de mutasyon yeni olduğu için bunlarda sıklıkla aile hikayesi yoktur. Olguların %50'sinde feokromositoma bulunur. RET onkogeninde mutasyon %90 hastada vardır (165).

Medüller tiroid kanseri tanısında iyi bir anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Olgularda aile öyküsünün olup olmadığı iyi sorgulanmalıdır. Bundan sonraki aşama ise ultrasonografi ve İİAB olmalıdır. Olguların yaklaşık olarak %80'ine İİAB ile tanı konabilir. MTK tanısı alan her hastada boyun ve mediasten incelemesi için tomografi yapılmalıdır; manyetik rezonans görüntüleme ise yumuşak doku invazyonu şüphesi olan veya iyota karşı allerjisi olan hastalarda planlanmalıdır (165).

Medüller tiroid kanseri biyokimyasal olarak aktif bir tümör olduğu için kalsitonin ölçümü bu hastalığın tanısında, tarama amacıyla ve takipte kullanılabilir. Ameliyat öncesi normal kalsitonin seviyesi MTK tanısını tamamen ekarte ettirmemekle birlikte, şüphe olan hastalarda rutin olarak bazal ve pentagastrin ile stimüle edilmiş serum kalsitonin düzeyleri değerlendirilmelidir. Kalsitoninin tüm tiroid nodüllerinde tarama amaçlı bakılması ise gereksizdir çünkü tüm tiroid nodüllerinin sadece %1.3'ünde serum kalsitonin düzeyine bakılarak MTK tanısı koyulabilmektedir. Ameliyat öncesi yüksek serum kalsitonin düzeyinin ölçülmesi hem tanıyı destekler hem de ameliyat sonrası takipte önemlidir. Aynı zamanda tümör yükü ile ilgili de bilgi verir; 1.000 pg/ml'nin altındaki değerler tümörün sadece tiroid bezinde sınırlı olduğuna işaret ederken; 1.000-10.000 pg/ml arasında olması olası mikroskopik metastatik hastalığı ve 10.000 pg/ml'nin üzerindeki değerler ise metastatik hastalığı düşündürür. Ameliyat öncesi CEA'nın değerlendirilmesi takipte yararlı olabilir. Sporadik veya herediter MTK ayırımında, yandaş endokrinopatileri ekarte etmek için kalsiyum, parathormon, 24 saatlik idrarda vanilmandelik asit ve metanefrin bakılmalıdır (165).

Medüller tiroid kanserinin cerrahi tedavisinde dikkate alınması gereken birkaç önemli faktör vardır. MTK diğer differansiye tiroid kanserlerine (DTK) oranla daha kötü bir klinik seyre sahiptir; rekürrens ve mortalite riski daha yüksektir ve bu özellikler genç hastalarda daha belirgindir. Radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermez; radyoterapi ve kemoterapi etkisizdir. Herediter tiplerin %90'ında ve sporadik formun %20'sinde multisentriktir. Palpable hastalığı olanların %70'inden fazlasında nodal metastaz mevcuttur. Ameliyat sonrası serum kalsitonin düzeylerinin ölçümü işlemin yeterliliği hakkında bilgi verir. Bu bilgiler ışığında MTK'da yapılabilecek en etkin tedavi şekli hastalığın lokal ve reyonel olarak komplet cerrahi eksizyonudur. Servikal lenf bezi disseksiyonunun genişliği ise klinik olarak pozitif lenf nodlarının çıkartılmasından rutin bilateral boyun disseksiyonuna kadar geniş bir yelpazede tartışılmaktadır. Sporadik ve herediter tiplerinde standart yaklaşım total tiroidektomi ve santral bölge lenf bezi disseksiyonudur. Ameliyat sırasında cerrah santral bölge dışında, alt ve üst juguler bölgeyi, posterior üçgenin anterior bölgesini ve supraklavikular bölgeyi dikkatlice araştırmalıdır. Bu bölgelerde santral bölge dahil lenfadenopati tespit edilirse modifiye radikal boyun disseksiyonu yapılmalıdır (Level II-V). Bazı araştırmacılar 2 cm'den büyük tümörü olan hastalarda lateral boyun bölgesinde ele gelen lenf nodu olmasa da boyun disseksiyonu yapılması gerektiğini savunurlar. Çünkü bu hastalarda %60 oranında mikrometastaz

bulunmaktadır. Servikal lenf nodlarının eksizyonuna karar verirken önemli bir nokta bu hastalarda differansiye tiroid kanserlerinden farklı olarak radyoaktif iyot tedavisinin etkili olmadığından akıldan çıkarılmaması gereklidir. Tedavide önemli bir nokta da; MTK ve feokromasitomanın beraber bulunduğu hastalarda öncelikle feokromasitoma tedavi edilmelidir (165).

2.2.6.4. Anaplastik Karsinom

Sadece tiroid karsinomları içinde değil, insanlarda görülen tüm maligniteler arasında en hızlı seyir gösteren tümörlerdendir. Geçmişte görülme sıklığı hakkında %15'e ulaşan oranlar bildirilmekle birlikte günümüzde primer tiroid malignitelerinin %2-3 kadarını oluşturduğu kabul edilmektedir. Hastalığın en sık görülme yaşı 6. ve 7. dekatlardır. Bazı serilerde cinsiyet farklılığı görülmemekle birlikte genelde anaplastik karsinom kadınlarda daha sıktır. Anaplastik karsinomların büyük çoğunluğu uzun süredir var olan guatlardan ya da iyi diferansiye tiroid karsinomlarının transformasyonundan gelişmektedir. Tiroid tümörlerinin anaplastik transformasyonunun etyolojisi bilinmemektedir (166).

Makroskopik olarak anaplastik karsinomlar kapsülsüz, sert kıvamlı, büyük hacimli, çevre dokuları infiltre eden tümörlerdir. Özellikle trakea, bölgesel lenf nodları ve büyük damarları infiltre ederler. Kesit yüzeyleri çoğu kez nekroz ve kanama alanları içerir. Mikroskopik olarak farklı sınıflandırmalar mevcut olmakla birlikte günümüzde kabul edilen sınıflandırmaya göre üç değişik tip söz konusudur. Bunlar; skuamoid hücreli tip, iğ hücreli tip ve dev hücreli tipdir (165).

Anaplastik karsinomda alınan iyi bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene çoğu kez hastalığı akla getirir. Hastaların öyküsünde boyunda hızla büyüyen tek ya da çift taraflı bir kitle mevcuttur. Bazı hastalarda uzun süredir var olan guatrın ani büyümesi söz konusudur. Tanı sırasında kitlenin boyutu ortalama 8 cm'dir (3-20 cm). Boyunda ağrı, ciddi disfaji, ses kısıklığı, vokal kord paralizisi ve dispne görülen diğer bulgulardır. Tanı sırasında hastaların %40'ında lenf nodu metastazı, %90'ında çevre doku invazyonu vardır. Fizik muayenede birden fazla ve bilateral kitle ele gelebilir. Kitle çoğu kez çevre dokulara fiksedir ve yutkunmakla hareket etmez. Servikal lenfadenopati de palpe edilebilir. Hastaların %20-50'sinde tanı sırasında uzak metastaz vardır. En sık tutulan organlar akciğer (%90), kemik (%15) ve beyindir (%15). Tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir. Sintigrafide tümörün bulunduğu bölge iyot tutmadığı için soğuk alan şeklinde

izlenir. Tanı çoğu kez ince iğne aspirasyon biyopsisi ile kesinleştirilir. Bazı olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli olmayabilir. Anaplastik karsinomun lenfoma ve medüller karsinomlardan ayrımı için punch veya açık biyopsi gerekebilir (166).

Anaplastik karsinomda standart tedavi şekli total tiroidektomi olmalıdır. Ancak olguların çoğunda hastalık ilerlemiş ve çevre dokulara yayılmış olduğundan yapılan cerrahi girişim biyopsi ya da kısmi rezeksiyonun ötesine geçememektedir. Makroskopik tümörü çıkartacak bir debulking sıklıkla yeterli tedavidir. Hastalığın kontrolünde kemoterapi tek başına yetersizdir. Çeşitli kemoterapötik ajanlar farklı kombinasyonlarda denenmiş ancak etkili olmamışlardır. Günümüzde de hangi ilaç ya da kombinasyonların kullanılması konusunda bir fikir birliği yoktur. En sık kullanılan ajan doksorubisindir ancak sonuçlar kötüdür. Doksorubisin + sisplatin kombinasyonu ile daha yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Anaplastik tiroid karsinomu eksternal ışın tedavisine dirençli olarak kabul edilse de lokal kontrolün sağlanmasında faydalı olabilmektedir. Anaplastik karsinomda sağkalım sadece kemoterapi ve radyoterapi ile arttırılmaz. Cerrahi ile pre ve postoperatif radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu sağ kalım açısından daha etkilidir (166).

2.2.6.5. Differansiye Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Tiroid kanserleri içinde differansiye tiroid kanserleri adını verdiğimiz ve tiroid follikül epitelinden köken alan kanserler tüm tiroid kanserlerinin %90 veya daha fazlasını oluştururlar. Differansiye tiroid kanserleri grubuna papiller ve folliküler tiroid kanserleri girmektedir. Papiller tiroid kanseri, en sık görülen tiroid kanseri türüdür (167).

Differansiye tiroid kanserlerinin prognozu genel olarak iyidir. DTK'lar arasında azınlıkta olan FTK'lar PTK'ya göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Fakat birçok hastalıkta olduğu gibi DTK'lar da aslında heterojen bir hastalıklar topluluğudur. Yani prognozu çok iyi olan kanserler olduğu gibi prognozu kötü olan kanserler de vardır. Kötü prognostik faktörlere sahip DTK'da 20 yıllık hayatta kalma sansı %50 iken, iyi prognostik faktörlere sahip DTK'lar da bu oran %95'e çıkmaktadır. Yüksek riskli ve düşük riskli hastalar olarak ayırabileceğimiz bu hastalar farklı tedavi edilmeli ve farklı izlenmelidirler (167).

DTK'larda prognoza etki eden birçok bağımsız faktör vardır. Bu faktörler Tablo 6'da sıralanmıştır. Bu faktörler tek tek incelendiğinde iyi ve kötü olarak kolaylıkla ayırd edilebilirler. Ancak bir hastada doğal olarak birden çok faktör vardır ve bunların kimi

olumlu kimi olumsuz tarafta olabilir. Bu nedenle olumlu ve olumsuz faktörlerin toplamından ortaya çıkan net sonucun prognozu belirlemesi beklenir (167).

Tablo 6. Differansiye tiroid kanserlerinde ‘Bağımsız’ kötü prognostik faktörler.

Hastalığın ve hastaların birden çok iyi ve kötü kriteri bir arada taşıyabilmesi nedeni ile dünyanın birçok merkezinde prognoz belirleyen skorlama sistemleri belirlenmiştir. Tablo 7’de bu skorlama sistemleri görülmektedir. Böylece tek tek bağımsız olan prognostik faktörler bir çatı altında toplanmıştır. Amaç multipl faktörlerden bir sentez yapmak ve her hasta için bir risk skoru saptamaktır. Çok sayıda skorlama sisteminin olması aslında bu konuda fikir birliğinin tam oluşmadığını gösterir. Bunun en önemli nedeni DTK ile ilgili bilgilerin hemen daima retrospektif çalışmalardan elde edilebilmesidir (167).

Tablo 7. DTK'lerinde prognoz belirlemek için geliştirilmiş skarlama sistemleri.

<p>AMES (Yaş, metastaz, tümör genişliği, tümör büyüklüğü)</p> <p>AGES (Yaş, tümör grade, tümör genişliği, tümör büyüklüğü)</p> <p>MACIS* (Metastaz, yaş, cerrahinin yeterliliği, lenf nodu invazyonu, tümör büyüklüğü)</p> <p>EORTC (Cins, tümör histolojisi tipi, ekstra tiroidal invazyon, uzak metastaz)</p> <p>TNM (Primer tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı, uzak metastaz)</p> <p>DeGroot klasifikasyonu (Servikal lenf nodu metastazı, uzak metastaz, ekstra tiroidal invazyon)</p> <p>SAG (Seks, yaş, tümör grade'i, Tümör nekrozu, vasküler invazyon, nükleer atipi) (PTK için geçerli)</p> <p>Mazefferi evrelendirme sistemi (Tümör büyüklüğü, servikal lenf nodu metastazı, multiple tümörler, ekstratiroidal invazyon, uzak metastaz)</p>
<p>* Yetersiz cerrahi (Tiroid yatağında tümör bırakılması) prognostik faktör olarak degerlendirmeye alan tek sistemdir. Özellikle yaşlı hastalarda geride tümör bırakılması prognozu çok olumsuz yönde etkiler.</p>

3. MATERYAL ve METOD

Ocak 1997 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesinde; Genel cerrahi, Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerinde muayene edilen ve Radyoloji bölümünde tiroid ultrasonografisi yapılan 29.381 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bilgi işlem merkezince, hasta kaydı için kullanılan avicenna ve nucleus medikal bilgi sistemlerine KBY tanısı alan hastaların ICD (International Classification of Diseases) kodu girilerek SDBY hastaları (Grup 1) bulundu. Kontrol grubu olarak da normal hasta popülasyonu (Grup 2) belirlendi. Her iki grup hasta popülasyonunda USG raporları değerlendirilerek nodüler tiroid hastalığı insidansı, bu tespit edilen nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve bu hastalara uygulanan İİAB sonuçları belirlendi. Tiroid USG, İİAB ve klinik değerlendirme sonuçları göz önüne alınarak bu hastaların yaşları, cinsiyetleri, yapılan tiroidektomiler, patoloji sonuçları ve tiroid kanseri tespit edilen olgularda tiroid kanserinin histopatolojik özellikleri belirlendi ve her iki grup için karşılaştırıldı.

3.1. Ultrasonografi

Tiroid ultrasonografi incelemeleri hastanemiz radyoloji bölümünde öğretim üyesi radyologlar tarafından uygulandı. İnceleme 9.4 MHz yüzeyel prob (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılarak yapıldı. İncelemeye önce tiroid bezi ölçümleri ile başlandı. Bu sırada tespit edilen nodüllerin ultrasonografik özellikleri (tek ya da birden çok olması, boyutu, solid ya da kistik yapıları, ekojeniteleri, kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyon özellikleri) belirlendi. Boyut ölçümü nodülün en uzun iki aksı ölçülerek bulundu. Yuvarlak nodüllerde tek aks ölçüm belirtildi. Nodüllerin ekojeniteleri hiperekoik, izoekoik ve hipoekoik belirtildi. Kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyonların özellikleri (punktat, kaba ve yumurta kabuğu şeklinde) her nodül için not edildi. Hipoekoik ya da heterojen yapıda, irregüler görünümlü, sınırları normal tiroid parankiminden net olarak ayrılamayan ve punktat kalsifikasyon içeren nodüller şüpheli olarak belirtildi. Tiroid USG'si sırasında rutin olarak lenf nodları değerlendirilmemekle beraber USG sırasında patolojik görünümlü lenf nodu tespit edildi ise USG raporuna kaydedildi. Lenf nodlarının yuvarlak olması, hipoekoik, yağlı hilusunu kaybetmiş, mikrokalsifikasyon içeren, heterojen kanlanan yapıda olmaları patolojik olarak kabul edildi.

3.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Tekniği ve Patolojik İncelemesi

Tiroid USG'sinde şüpheli olarak belirtilen nodüllere ve ultrasonografik olarak şüpheli bulgu izlenmemesine rağmen klinik olarak malignite riski yüksek olan nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Multinodüler tiroid hastalığında ise, İİAB'si dominant olan nodüle veya sonografik olarak şüpheli nodüllere yapıldı. Tüm ince iğne aspirasyon biyopsileri, hastanemiz girişimsel radyoloji bölümünde çalışan deneyimli radyologlar tarafından USG eşliğinde yapıldı.

İİAB'den önce saha standart steril şartlar altında temizlendi (%10 Polividon İyot) ve USG probuna steril kılıf geçirildi. Sonrasında USG kılavuzluğunda 26 gauge PPD iğnesi kullanılarak prilokain HCL ile lokal anestezi uygulandı. Takiben İİAB'si 21 gauge iğne ve 20 ml'lik enjektör kullanılarak nodülden en az 2 kez aspirasyon yapılarak gerçekleştirildi. Uygun süre sonrasında USG ile kanama kontrolü yapıldı. Hastalar belli bir süre daha izlem altında tutulduktan sonra taburcu edildi.

Girişimsel Radyoloji bölümünde alınan aspirasyon materyalleri lam üzerine püskürtülerek yayıldı, saç spreyi ile tespit edildikten sonra Patoloji bölümüne gönderildi. Burada, lam üzerine yayılarak gönderilen 10 adet preparat %96'lık etanolde 10 dakika bekletilerek tespit edildi. Ardından 8'i hematoksil-eozin ile, 1'i may-grünwalds eosin-methylenblau ile ve 1'i de papanicolaou boyası ile boyanarak mikroskop altında incelendi.

Hasta dosyaları ve patoloji kayıtlarından elde edilen İİAB sonuçları, malign (papiller tiroid kanseri, medüller tirod kanseri, anaplastik karsinom) veya malignansi açısından şüpheli (folliküler neoplazi, folliküler neoplazi için kuşkulu) ve benign (nodüler hiperplazi, lenfositik tiroidit) veya yetersiz (6'dan az follikül kümesi) materyal olarak iki grup olarak sınıflandırıldı.

3.3. Ameliyat

İİAB sonucu malign/şüpheli hastalara ameliyat önerilirken, sonucun benign geldiği hastalarda, ameliyat kararı nodülün sonografik özelliklerine, lokal semptomların varlığına ve hasta özelliklerine (aile hikayesi, radyasyon hikayesi, fizik muayene bulguları) göre alındı. Patoloji bölümünce, inceleme için yetersiz materyal denildiği durumda İİAB tekrarlandı. Sonuç tekrar yetersiz gelirse klinik ve radyolojik bulgulara göre takip ya da ameliyat kararı alındı. İİAB veya ameliyat sırasında gönderilen frozen inceleme sonucu malign tanısı alan tüm hastalara total tiroidektomi yapıldı.

Ameliyat öncesinde tiroid kanseri tanısı kesin olarak konulan hastaların tiroid USG'lerinde lenf nodları ile ilgili net bilgi yok ise bu hastalara tüm boyun USG'si yapıldı. USG incelemede patolojik görünümlü lenf nodu tespit edilmiş ise İİAB'si yapılarak ya da ameliyat sırasında palpe edilen şüpheli lenf nodundan frozen inceleme yapılarak lenf nodu metastazı varlığı değerlendirildi. Lenf nodu metastazı tespit edilen hastalara total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Ameliyat öncesinde medüller tiroid kanseri tanısı konulan hastaların USG ile tespit edilen tümör boyutu 2 cm'den büyük ise ya da tüm boyun USG ile tespit edilen şüpheli lenf nodlarından alınan İİAB sonucu tiroid kanseri metastazı ise bu hastalara total tiroidektomi ile birlikte lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Yine ameliyat sırasında palpe edilen şüpheli lenf nodundan yapılan frozen inceleme sonucu tiroid kanseri metastazı gelen hastalara da total tiroidektomi ile birlikte lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

3.4. Patolojik İnceleme

Ameliyat sonrası tanısı tiroid kanseri olan hasta preparatlarının tamamı tek bir öğretim üyesi tarafından tekrar değerlendirildi. Tiroidektomi materyallerinin tekrar incelenmesi ile elde edilen tiroid kanseri histolojik tipleri ve patolojik özellikleri (tümör büyüklüğü, multifokal, bilateral özellik, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı ve kronik lenfositik tiroidit ile birliktelik) patoloji raporunda belirtildi.

Önceden Hurthle hücreli kanser tanısı alan hastalar; "Dünya Sağlık Örgütü"nün bu grubu FTK'ya dahil etmesi nedeniyle folliküler tiroid kanseri olarak kabul edildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastanemizde Ocak 1997 – Aralık 2011 tarihleri arasında, tiroid USG’si yapılan 29.381 hastanın 3.491’i (%11.9) SDBY (Grup 1), 25.890’ı (%88.1) ise kontrol grubu (Grup 2) hastaları idi. 29.381 hastanın 11.319’unda (%38.5) sonografik olarak nodüler tiroid hastalığı saptandı. Grup 1’de 1.224 (%35.1), Grup 2’de ise 10.095 (%38.9) hastada radyolojik olarak nodüler tiroid hastalığı belirlendi. Grup 2’de tiroid bezinde nodül saptanması anlamlı olarak fazla idi ($p=0.000$). Tiroid bezinde nodül tespit edilen SDBY hastalarının 535’inde (%43.7) tek nodül, 689’unda (%56.3) iki yada daha fazla nodül bulunurken, Grup 2’de ise 4.543 (%45) hastada tek nodül, 5.552 (%55) hastada birden fazla nodül saptandı. Gruplar arasında tiroid USG’sinde saptanan nodül sayısı ve nodül büyüklüğü (birden fazla nodül mevcutsa, en büyük nodülün boyutu kullanıldı) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre nodüler tiroid hastalığı ve tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri

	Grup 1(3.491)	Grup 2(25.890)	p
Nodüler tiroid hastaları	1.224 (%35.1)	10.095 (%39.0)	0.000
Tek nodülü olan hastalar	535/1.224 (%43.7)	4.543/10.095 (%45.0)	0.390
İki veya daha fazla nodülü olan hastalar	689/1.224 (%56.3)	5.552/10.095 (%55.0)	
En büyük nodül boyutu (cm)	2,3±2,1 (0.2-7)	2,1±2 (0.1-9.5)	0.758

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Tiroid bezinde radyolojik olarak nodül tespit edilen Grup 1’deki 1.224 hastanın 962’sine (%78.6), Grup 2’de ise 10.095 hastanın 4.936’sına (%48.9) İİAB uygulandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$). İİAB uygulanan bu hastaların Grup 1’de 173’ünde (%18.0), Grup 2’de ise 996’sında (%20.2) sitoloji sonucu malign/şüpheli gelirken, Grup 1’de 789 (%82.0), grup 2’de 3.940 (%79.8) hastada İİAB sonucu benign/yetersiz olarak raporlandı. İki grup arasında İİAB sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 9) ($p=0.118$).

Tablo 9. Tiroid bezinde nodülü olan hastalara yapılan tiroid İİAB'lerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup 1 (n=1.224)	Grup 2 (n=10095)	p
İİAB yapılanlar	962 (%78.6)	4.936 (%48.9)	0.000
İİAB sonucu malign/şüpheli	173/962 (%18.0)	996/4.936 (%20.2)	0.118
İİAB sonucu benign/yetersiz	789/962 (%82.0)	3.940/4.936 (%79.8)	

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

İİAB sonucu malign/şüpheli gelen ve ameliyat endikasyonu konulan Grup 1'deki 173 hastanın 116'sı (%67.5), Grup 2'de ise 996 hastanın 724'ü (%72.6) hastanemizde ameliyat oldu. İİAB sonucu benign/yetersiz olan Grup 1'deki 789 hastanın 161'i (%20.4), Grup 2'de ise 3.940 hastanın 607'si (%15.4) ameliyat endikasyonu konularak ameliyat edildi.

Gruplarda İİAB sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Grup 1'de İİAB sonucu malign/şüpheli gelen ve ameliyat edilen 116 hastanın 71'inde (%61.2), Grup 2'de ise 724 hastanın 350'sinde (%48.3) kesin sonuç tiroid kanseri idi (Tablo 10). İİAB sonucu malign/şüpheli gelen hastalarda, Grup 1 ve Grup 2 kıyaslandığında tiroidektomi sonrası patoloji sonuçlarının malign çıkma olasılıkları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.408).

Tablo 10. İİAB sonucu malign/şüpheli gelen ve tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalar.

	Grup 1(n=116)	Grup 2(n=724)	p
Nihai patolojisi tiroid kanseri olan hastalar	71 (%61.2)	350 (%48.3)	0.408
Nihai patolojisi benign tiroid hastalığı olanlar	45 (%38.8)	374 (%51.7)	

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Grup 1'de İİAB sonucu benign/yetersiz materyal gelen ve ameliyat endikasyonu konulan 161 hastanın 6'sında (%3.7), Grup 2'de ise 607 hastanın 38'inde (%6.3) tiroid kanserine rastlandı. Aynı şekilde İİAB sonucu benign/yetersiz gelen hastalarda da iki grup arasında nihai patoloji sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 11) (p=0.753).

Tablo 11. İİAB sonucu benign/yetersiz gelen ve tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalar.

	Grup 1(n=161)	Grup 2(n=607)	p
Nihai patolojisi tiroid kanseri olan hastalar	6 (%3.7)	38 (%6.3)	0.753
Nihai patolojisi benign tiroid hastalığı olanlar	155 (%96.3)	569 (%93.7)	

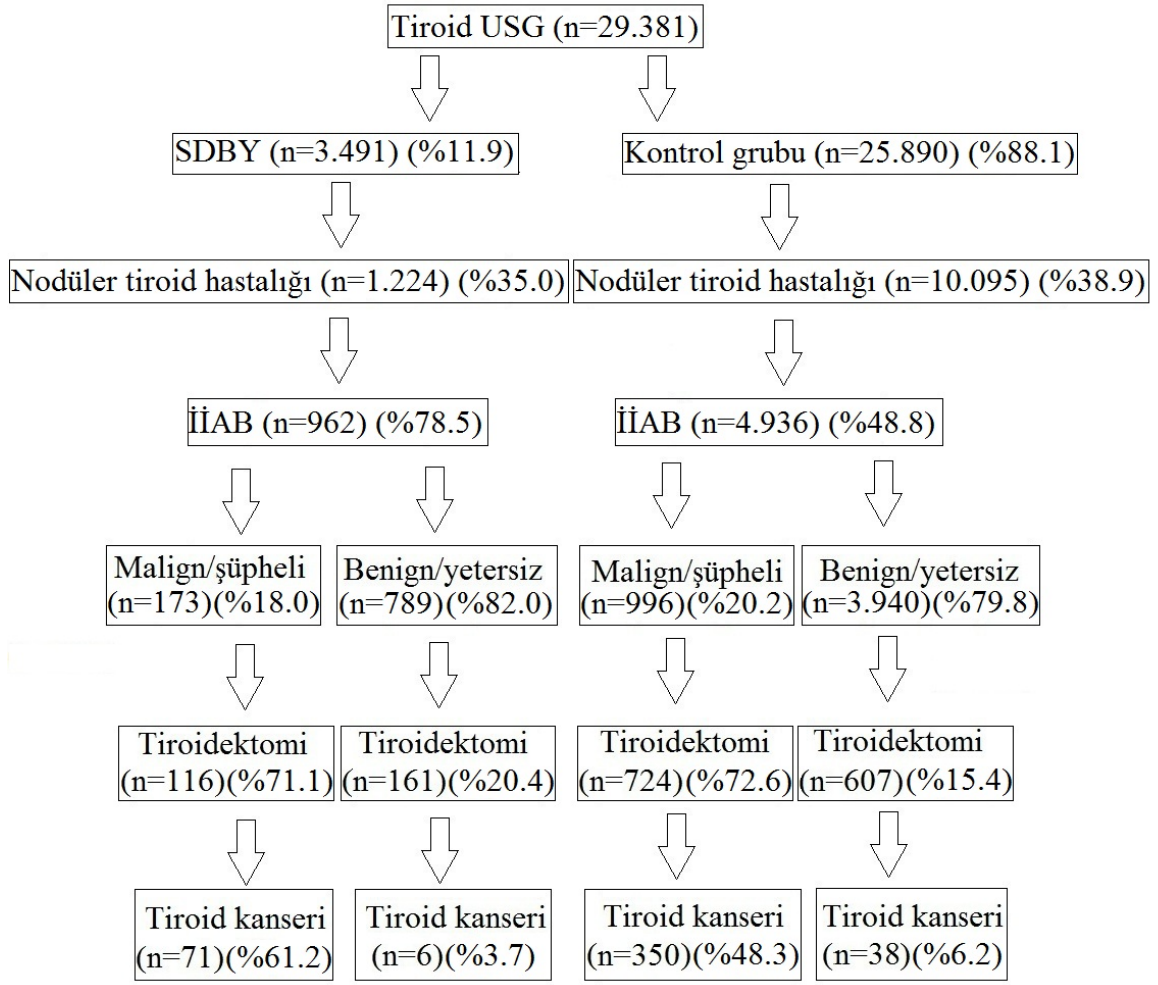
p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Ameliyat öncesi İİAB sonucu malign veya benign gelen kişilerin ameliyat sonrası nihai patoloji sonuçları karşılaştırıldığında ise; İİAB'si malign gelen 302 hastanın 278'inde (%92.0) nihai sonuç yine tiroid kanseriyken, İİAB'si benign gelen 662 hastanın sadece 22'sinde (%3.3) nihai sonuç tiroid kanseriydi. Bu sonuca göre hastanemizde yapılan tiroid İİAB'lerinin %95 güven aralığında duyarlılığı %92.05 özgüllüğü ise %96.39'dir (Tablo 12).

Tablo 12. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin duyarlılık ve özgüllüğü.

	Patoloji sonucu malign	Patoloji sonucu benign
İİAB sonucu malign	278 (%92.05)	24 (%3.61)
İİAB sonucu benign	22 (%7.95)	640 (%96.39)

Gruplara göre yapılan tiroid USG sayıları, tiroid bezinde nodül bulunma yüzdeleri, bu nodüllerden yapılan İİAB sayıları, yapılan İİAB'lerinin malign/şüpheli ya da benign/yetersiz gelme yüzdeleri, nihai patoloji sonucu tiroid kanseri çıkan hastaların sayısı ve İİAB sonuçlarına göre yüzdeleri Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Tiroid ultrasonografi sonuçlarına göre nodüler tiroid hastalığı saptanan hastalar ve yapılan İİAB sonuçlarına göre tiroid kanseri tanısı alan hasta sayıları.

Grup 1’de ameliyat öncesi ve ameliyat sırası bulgulara dayanarak 18 hastanın 16’sına (%88.9) santral lenf nodu diseksiyonu, 2’sine (%11.1) ise modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Grup 2’de ise 67 hastanın 58’ine (%86.6) santral lenf nodu diseksiyonu, 9’una (%13.4) modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Yapılan diseksiyonlar sonucunda Grup 1’de çıkarılan 113 adet lenf nodunun 67’sinde (%59.3), Grup 2’de ise çıkarılan 428 adet lenf nodunun 239’unda (%55.8) metastatik lenf nodu tespit edildi. Diseksiyonlar sonucunda metastatik lenf nodları açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 13) (p=0.510).

Tablo 13. Hastalara uygulanan boyun diseksiyonları

	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=67)	p
Santral boyun diseksiyonu	16 (%88.9)	58 (%86.6)	0.794
Modifiye radikal boyun diseksiyonu	2 (%11.1)	9 (%13.4)	
Metastatik /Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı	67/113 (% 59.3)	239/428 (%55.8)	0.510

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Klinik bulgular, sonografik özellikler ve İİAB sonuçları göz önünde bulundurularak ameliyat edilen hastalar nihai patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; tiroid bezinde nodül olan Grup 1'deki 1.224 hastanın 77'sinde (%6.3), Grup 2'de ise 10.095 hastanın 388'inde (%3.8) tiroid kanseri mevcuttu (Şekil 6). SDBY hastalarında eş endikasyonlarla yapılan ameliyat sonucuna göre tiroid kanserinin fazla görülmesi istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 14) (p=0.000).

Nihai patoloji sonuçlarına göre, tiroid kanseri saptanan hastalarda iki grup karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş ve tiroid fonksiyonları açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Tiroid kanseri histolojik tiplerine göre bakıldığında ise Grup 1'de 69 (%89.6) hastada Papiller tiroid kanseri, 4 (%5.2) hastada Folliküler tiroid kanseri, 4 (%5.2) hastada ise Medüller tiroid kanseri görüldü. Grup 2'de ise 332 (%85.6) hastada Papiller tiroid kanseri, 37 (%9.5) hastada Folliküler tiroid kanseri, 15 (%3.9) hastada Medüller tiroid kanseri, 4 (%1) hastada ise Anaplastik tipte tiroid karsinomu görüldü. Tiroid kanseri histolojik tipleri görülme sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (tablo14).

Tablo 14. SDBY ve kontrol gruplarında tiroid kanseri saptanan hastaların demografik özellikleri ve tiroid kanser tipleri.

		Grup 1(n=77)	Grup 2(n=388)	P
Yaş		47.2±13,9 (18-78)	50,5±14,7(16-88)	0.074
Cinsiyet (erkek/kadın)		26/51	98/290	0.123
TSH (µUI/ml)		1.24±1.14 (0.01-20)	1.56±1.14 (0.04-28.6)	0.865
Nodülü olan hastalarda tiroid kanser insidansı		77/1.224 (%6.3)	388/10.095 (%3.8)	0.000
Tiroid kanseri histolojik tipleri	Papiller tiroid kanseri	69 (%89.6)	332 (%85.6)	0.347
	Folliküler tiroid kanseri	4 (%5.2)	37 (%9.5)	0.275
	Medüller tiroid kanseri	4 (%5.2)	15 (%3.9)	0.535
	Anaplastik karsinom	0	4 (%1.0)	1

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

PTK en sık görülen tiroid kanseri olması nedeniyle her iki grupta PTK'nın klinikopatolojik özelliklerine bakıldığında; Grup 1'deki hastalarda yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve kronik lenfositik tiroidit açısından farklılık saptanmamıştır. Öte yandan, Grup 1'de lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu ve multifokal özellik Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı daha fazla görülmektedir (Tablo 15) (p=0.033, p=0.000, p=0.001).

Tablo 15. SDBY ve kontrol hasta gruplarında papiller tiroid kanseri saptanan hastalarda klinikopatolojik farklılıklar.

	Grup 1'de PTK (n=69)	Grup 2'de PTK (n=332)	P
Yaş	48.0±13,6 (16-78)	50,0±14,4 (18-88)	0.295
Cinsiyet (erkek/kadın)	24/45	82/250	0.084
Tümör boyutu (cm)	1.3±0.56 (0.4-4)	0.97±0.55 (0.1-4)	0.112
Lenf nodu metastazı	15 (%21.7)	40 (%12.0)	0.033
Kapsül invazyonu varlığı	32 (%46.3)	67 (%20.2)	0.000
Multifokal özellik	40 (%58.0)	119 (%35.8)	0.001
Tiroidit varlığı	24 (%34.8)	86 (%25.9)	0.133

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grupta papiller tiroid kanseri alt tiplerine bakıldığında Klasik PTK Grup 1'de, Papiller mikrokarsinom ise Grup 2'de istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Agresif özellik gösteren alt tipler ise (Uzun hücreli (Tall cell) varyant, Kolumnar hücreli varyant ve Diffüz sklerozan varyant) SDBY grubunda istatistiksel anlamlı fazla görülmüştür (p=0.040) (Tablo 16).

Tablo 16. SDBY ve kontrol hasta gruplarında papiller tiroid kanseri alt tiplerinin dağılımı.

Papiller tiroid kanser alt tipleri	Grup 1’de PTK (n=69)	Grup 2’de PTK (n=332)	p
Klasik PTK	36 (%52.2)	127 (%38.3)	0.032
Papiller mikrokarsinom	16 (%23.2)	151 (%45.5)	0.001
Foliküler varyant	5 (%7.2)	15 (%4.5)	0.361
Agresif alt tipler (Uzun hücreli (Tall cell) varyant, Kolumnar hücreli varyant, Diffüz sklerozan varyant)	8 (%11.6)	15 (%4.5)	0.040
Diğer alt tipler (Enkapsüle, trabeküler, onkositik, kribriiform, berrak hücreli varyant)	4 (%5.8)	24 (%7.2)	0.800

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere tiroid bezinin en sık görülen hastalığı tiroid nodülleridir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte sıklığı da artar (112). Tiroid nodül insidansı, araştırılan popülasyona bağlıdır. Guatrın endemik olmadığı bir bölgede nodül insidansı %4.2 olarak bulunmuştur. Endemik guatr bölgesinde bu oran artar. Genel tahmini insidansı %4-8'dir. Otopsi çalışmaları sonuçları, klinik olarak nodül saptamaya yönelik çalışmaların sonuçlarından çok farklıdır. Otopsi çalışmalarında erişkinlerin %50'sinden fazlasında, çoğu 1 cm'den küçük, palpe edilemeyen nodüller saptanmıştır. Bunların ancak %20'si palpe edilebilecek büyüklüktedir (113). Türkiye endemik bir guatr bölgesi olmasına rağmen, literatürde ülkemizdeki nodüler tiroid hastalığı insidans ve prevalansı ile ilgili net bilgi yoktur. Urgancıoğlu İ. ve Hatemi H. 1997'de yaptıkları bir çalışmada ülkemizdeki nodüler tiroid hastalığı prevalansını %30.5 olarak bulmuşlardır (174). Benzer şekilde Erdoğan ve arkadaşları 2002'de yayınladıkları bir çalışmada; yaşları 18-65 arasında değişen 2.025 hastaya tiroid USG yapılmışlar ve erkeklerin %20.5, kadınların %26.4'ünde tiroid bezinde nodüle rastlanmışlardır. Yine aynı çalışmada 55-65 yaş aralığında bu rakamların erkeklerde %38, kadınlarda %48'e ulaştığını görmüşlerdir (175). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da Ocak 1997 – Aralık 2011 tarihleri arasında toplam 29.381 hastaya tiroid USG'si yapılmış ve bunların 11.319'unda (%38.5) tiroid bezinde nodül saptanmıştır.

SDBY olan hastalarda tiroid nodül sıklığı açısından farklı serilerde farklı tanı yöntemleri ile farklı sonuçlar bildirilmiştir. Otopsi serilerinde %50-75 arasında oranlar bildirilirken; yüksek rezolüsyonlu USG ile %13-40 arasında nodül sıklığı bildirilmiştir (39,40). Genel olarak literatürde büyük seriler ile yapılmış çalışmalar olmamasına rağmen, SDBY hastalarında nodüler tiroid hastalığı insidansının normal popülasyona göre bir miktar daha fazla olduğu söylenmiştir (35). Ülkemizde Şahin İ. ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada; KBY nedeni ile takipli 226 hastanın 53'ünde (%23.4) tiroid bezinde nodül tespit etmişlerdir. Fakat bu çalışmada normal popülasyondaki nodül sıklığından bahsedilmemiş ve karşılaştırma yapılmamıştır (38). Bizim çalışmamızda ise tiroid USG'si yapılan 3.491 SDBY hastasının 1.224'ünde (%35.1) tiroid bezinde nodül saptanmıştır. Ancak biz literatürden farklı olarak, normal popülasyonda nodüler tiroid sıklığını SDBY olan gruba göre fazla saptadık (%39, %35). Bu farkın; Grup 2'deki hastalara genelde klinik şüphe nedeni ile tiroid USG'si yapılırken, Grup 1'deki hastalara

şikayeti olmasa dahi başta sekonder hiperparatiroidizm olmak üzere çeşitli nedenlerle neredeyse rutin olarak tiroid USG'si yapılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Nodüler tiroid hastalığı nispeten daha yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm neoplazilerin %1'inden azını oluşturmaktadır. Malignite oranı düşük olmasına rağmen tiroid nodüler hastalığının sıklığı göz önüne alındığında nodüllerin ayırıcı tanısı ve malignite riski taşıyıp taşımadığı mutlaka araştırılmalıdır. Tiroid bezinde nodül tespit edildiğinde amaç; gereksiz cerrahi girişimleri önlemek için nodülün benign-malign ayırımını yapmaktır. Yaş, cinsiyet, radyasyon hikayesi, aile hikayesi, anamnez ve fizik muayene nodüllerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da kesin tanı koydurucu değildir. Aynı şekilde malign ve benign tiroid nodüllerinin ayırımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur. Ancak USG, sintigrafi ve fizik muayene ile belirlenen kriterler ışığında saptanan tiroid nodüllerinin İİAB ile sitolojik değerlendirilmesi bu yapıdaki lezyonların tanısında standart bir tanı yöntemi haline gelmiştir (108).

USG eşliğinde İİAB'nin doğru ve kesin tanıyı koymada mükemmel bir tanı yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar USG ve İİAB'nin birlikte kullanılmasının erken evre kanserleri yakalamada çok etkili olduğunu belirtirler (132). İİAB'nin kullanılması ameliyata giden hasta sayısını yarıya indirmekle kalmamış aynı zamanda önemli bir maddi yararda sağlamıştır. Biyopsi sonucuna göre ameliyat olan hastalarda malignite sıklığında iki katına çıkmıştır (133). Bizde kliniğimizde konvansiyonel İİAB yerine deneyimli girişimsel radyologlar tarafından USG eşliğinde yapılan aspirasyonu tercih etmekteyiz.

Hastanemizde tiroid bezinde sonografik olarak nodül tespit edilen Grup 1'de 962 (%78.6), Grup 2'de ise 4.936 (%48.9) hastaya İİAB uygulandı. SDBY grubundaki hastalara daha yüksek oranda İİAB yapılmış olması dikkat çekici idi. Bu gruptaki hastalarda İİAB kararının fazla olmasının nedenini klinik ve sonografik olarak malignite riskinin yüksek olmasına bağlamaktayız.

Literatürde İİAB'nin duyarlılığı %65–98 (ortalama %83) arasında değişmekle birlikte özgüllüğü %72-100 (ortalama %92) oranlarında bildirilmektedir (131,136). Bizim çalışmamızda nihai patoloji sonucu tiroid kanseri gelen hastaların 278'ine (%92.05) İİAB ile malign denilmişken 22'sinin (%7.95) İİAB sonucu ise benign tiroid hastalığı şeklinde idi. Yine İİAB sonucu benign olup klinikopatolojik nedenlerle (nodülün sonografik özelliklerine, lokal semptomların varlığına, hastada aile hikayesi, radyasyon öyüsü ve fizik

muayene bulguları) tiroidektomi yapılan hastaların 640'ında (%96.39) kanser saptanmazken, 24 (%3.61) hastada ise İİAB sonucu malign olmasına karşın patolojiye gönderilen spesimende tiroid kanserine rastlanmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda hastanemizde girişimsel radyologlarca yapılan ve yine bu konuda deneyimli patologlar tarafından değerlendirilen İİAB'lerinin duyarlılık ve özgüllüğü literatürdeki en yüksek değerlerden biridir. (duyarlılık %92, özgüllük %96).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında SDBY hastalarında %3-13 oranında artmış kanser insidansı vardır (2,56). Maisonneuve ve ark. diyaliz tedavisi gören geniş bir grup hastada kanser riskini uluslararası işbirliği çalışmasında incelemişler ve Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da SDBY nedeni ile diyaliz tedavisi gören 831.804 hastada kanser sıklığının genel popülasyon ile karşılaştırıldığında arttığını tespit etmişlerdir (5,56). Yine 15 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; 72.484 SDBY hastasını kapsayan 10 çalışmada kanser gözlenme riski ortalama 7.6 iken 35.407 SDBY hastasını kapsayan 5 çalışmada ise ortalama risk 0.98 bulunmuştur (57,58).

Çalışmalar incelendiğinde tüm kanser tiplerinden ziyade belli kanser tiplerinde artış vardır. Böbrek, mesane, tiroid ve diğer endokrin organ kanserlerinde yüksek risk belirlenmiştir (5,56).

Son yıllarda yapılan bu çalışmalarda SDBY hastalarında tiroid kanseri prevalansında bir artış olduğunu bildirmektedir. ABD'de 28.049 diyaliz hastasını kapsayan bir çalışmada kadınlarda tiroid kanseri gelişme rölatif riskinin 2.9 kat arttığı bildirilmiştir (168). İngiltere ve bazı Avrupa ülkelerini içine alan çok merkezli bir çalışmada da, tiroid kanseri gelişiminin genç kadın diyaliz hastalarında normal popülasyona göre 4-8 kat, yaşlı diyaliz hastalarında da 2 kat arttığı gözlenmiştir (169). Bizim çalışmamızda da, literatür ile benzer şekilde son 15 yılda kliniğimize gelen ve tiroid bezinde nodül tespit edilen hastalar karşılaştırıldığında; SDBY olan hastalarda daha fazla oranda tiroid kanserine rastlanmıştır (p=0.000).

SDBY olan hastalarda görülen malign transformasyonun potansiyel mekanizmaları, bu hastalarda görülen, immün fonksiyonda bozulma, antioksidan kapasitesinde azalma, parathormon fazlalığı, Vit D eksikliği, kronik enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, DNA onarım bozukluğu, ve diyalizin karsinojenik potansiyeli ile açıklanabilir. Tüm bu potansiyel mekanizmalar, SDBY hastalarında artmış tiroid kanseri gelişme riskine sebep olabilir (6). Diğer taraftan, SDBY hastalarının sekonder ve tersier hiperparatiroidizm

nedeniyle aralıklı olarak boyun USG ile incelenmeleri sonucu saptanan insidental tiroid kanserleri de, bu hasta grubunda literatürde verilen yüksek tiroid kanseri riskine katkıda bulunmuş olabilir. Nitekim bu çalışmalarda artmış diyaliz süresi ile kanser riskinin paralellik göstermesi bu hipotezi desteklemektedir (168). SDBY hastalarının özellikle diyaliz süresi arttıkça, aralıklı boyun görüntülenmesinin yapıldığı gerçeği göz ardı edilemez (5). Ancak çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda, nodüler tiroid hastalığı normal populasyonda SDBY hastalarından fazla görülmesine rağmen ameliyat sonrasında tespit edilen tiroid kanserlerinin SDBY hastalarında daha fazla gözlenmiş olması, bu hasta grubunda gerçek bir risk artışını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, tiroid kanseri saptanan gruplar arasında cinsiyet, yaş ve tiroid fonksiyonları açısından istatistiksel bir farklılık saptanmazken, iki grupta da literatürle uyumlu olarak kadınlarda tiroid kanseri görülme riski erkeklerden fazla idi (Grup 1’de %66, Grup 2’de %74). Gruplar arası tiroid kanserinin histolojik tipleri değerlendirildiğinde Papiller tiroid kanseri her iki grupta da en sık rastlanılan tiroid kanseri idi (Grup 1’de %89.6, Grup 2’de %85.6).

Papiller karsinomlar yavaş seyirli ve prognozu iyi tümörlerdir, fakat oldukça geniş spektrumlu bir hastalık olduğundan, prognozu belirlemede birçok prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir. DTK’lerinde prognoza etki eden birçok bağımsız faktör vardır. Bunlar arasında ileri yaş (>40-45 yaş), büyük tümör (>4 cm), kapsül invazyonu, ekstra kapsüler yayılım, uzak organ metastazı, erkek cinsiyet, lenf nodu metastazı, multisentrik tümör, vasküler invazyon ve daha agresif alt tipler (Uzun hücreli (Tall cell) varyant, Kolumnar hücreli varyant ve Diffüz sklerozan varyant) başlıcalarıdır (167). Bizim çalışmamızda iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktu, ancak her iki grupta da ortalama yaş 40’ın üzerinde idi (Grup 1’de 48, Grup 2’de 50). Ayrıca cinsiyet açısından da iki grup arasında fark yokken, her iki grupta da kadınlarda PTK daha fazla görülmekte idi (Grup 1’de %65, Grup 2’de %75).

Tümör büyüklüğü skorlama sistemlerinin hemen hepsine dahil edilmiş ve bir çok çalışmada da sağkalım üzerine ters etkilesi gösterilmiş prognostik parametredir. Carcangiu ve arkadaşları, kendi serilerinde, papiller mikrokarsinomların 1 cm’den büyük tümörlere göre düşük mortaliteye ve daha uzun sağkalım süresine sahip olduklarını bildirmişler, Cady ve Rossi ise tümör büyüklüğünü başlıca prognostik faktör olarak değerlendirip AMES skorlama sistemine dahil etmişlerdir (97,170). Bizim çalışmamızda, papiller tiroid kanseri olan SDBY hastalarında tümör boyutu ortalama 1.3 iken, Grup 2’de 0.97 idi.

İstatistiksel bir anlam ifade etmesede; SDBY hastalarında tümör boyutunun 1 cm'in üzerinde olması bu grup hastalarda PTK'in agresif özellik gösterdiğinin bir işaretidir. İki grupta tümör boyutlarının yaklaşık aynı olması ise; Tiroid kanserlerinin, son yıllarda tiroid USG ve İİAB'nin artmasıyla daha erken evrede yakalanması ve tümörün daha büyük boyutlara gelmeden çıkarılmasına bağlanmıştır.

Papiller tiroid kanserleri sıklıkla multifokaldir. Tümörün multifokal olmasının prognoz üzerine olan etkisi tartışmalı olmakla beraber, Antonaci ve arkadaşları multifokal PTK'ların daha agresif biyolojik ve klinik gidiş gösterdiklerini bildirmiştir (171). Bizim çalışmamızda, papiller tiroid kanseri olan SDBY hastalarının 40'ında (%58.0), Grup 2'de ise 119'unda (%35.8) multifokal özellik mevcuttu. Primer tümör boyutu ve multifokal özellik, lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Agresif tümör davranışını yansıtır. TNM sınıflaması başta olmak üzere birçok skorlama sisteminde lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir (167). Bizim çalışmamızda da SDBY hastalarında anlamlı olarak daha fazla lenf nodu metastazı mevcuttu ($p=0.033$).

Yine birçok çalışmada, kapsül invazyonunda papiller tiroid karsinomları için mortalite açısından önemli prognostik risk faktörleri arasında gösterilmiştir (170,171). Çalışmamızda, papiller tiroid kanseri olan SDBY hastalarının 32'sinde (%46.3) kapsül invazyonu görülürken, Grup 2'de ise 67 (%20.2) hastada kapsül invazyonu mevcuttu. Bu fark bize papiller tiroid kanserlerinin, tümör boyutları arası istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen kapsüle invazyon göstermesi nedeni ile SDBY hastalarında daha agresif davrandığını göstermektedir. Ayrıca Gülben ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada multifokalitenin dışında, sadece kapsül invazyonu saptanan hastalarda da lenf nodu metastazını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (176).

Lenfositik inflamatuvar reaksiyon, papiller tiroid karsinomlarına değişen sıklıklarda eşlik etmektedir (%0.5-37.9) (172). Bazı araştırmacılar, ilk tanıda kronik lenfositik tiroidit varlığı ile birlikte olan papiller tiroid kanserlerinin daha erken evrelerde olduğunu ve düşük rekürrens oranları ile daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirmektedirler (173). Bizim çalışmamızda, papiller tiroid kanseri olan SDBY hastalarının 24'ünde (%34.8) kronik lenfositik tiroidit görülürken, Grup 2'de ise 119 (%35.8) hastada tiroidit mevcuttu. İki grup arasında kronik lenfositik tiroidit varlığı ile birliktelik açısından anlamlı fark bulunamadı.

Papiller karsinomun varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılıklar gösterirler. Papiller tiroid kanserinin tall cell, kolumnar ve diffüz sklerozan hücreli varyantlarında kötü, kapsüllü ve folliküler varyantlarında iyi prognoz söz konusudur (157). Tümörün tall cell alt tipinde %25 oranında vasküler invazyon, ekstratiroidal yumuşak doku invazyonu ve uzak organ metastazı mevcuttur. Ayrıca bu hastaların rekürrens ve mortalite oranları klasik tipin 2-3 katı kadardır (115). Jalisi ve ark. 2010 yılında yayınladıkları bir meta analizde bu hastalarda rekürrens ve mortalitenin tahmini rölatif riskinin sırası ile 4.61 ve 16.47 kat arttığını göstermişlerdir (177). Kolumnar hücreli varyant ise oldukça nadir olup %90 civarında uzak metastazı mevcuttur (115). Aynı şekilde diffüz sklerozan tipin tanı anında çoğunda lenf nodu metastazı ve yaklaşık %25'inde de akciğer metastazı mevcuttur. Thompson ve ark. 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada diffüz sklerozan PTK olan 22 hastanın 18'inde (%81) lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir (178).

Biz çalışmamızda bu alt tiplerde baktık. Klasik Papiller tiroid kanserinin Grup 1'de, mikrokarsinomun ise Grup 2'de daha fazla olduğu gördük. Normal populasyonda mikrokarsinom görülme sıklığının artmasını, daha önceden de bahsettiğimiz üzere son yıllarda tiroid USG ve İİAB'nin artması nedeniyle tiroid kanserlerinin daha erken evrede yakalanması ve tümörün daha büyük boyutlara gelmeden çıkarılmasına bağladık. Ayrıca çalışmamızda, agresif özellik gösteren alt tiplere de baktığımızda SDBY grubunda istatistiksel anlamlı fazla tespit ettik ($p=0.040$). Yine bu bulguda PTK'lı SDBY hastalarında daha fazla lenf nodu metastazı görülmesini açıklayıcı ve destekleyici niteliktedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, kliniğimizde yapılan tiroid USG'lerinde tiroid nodül insidansı normal popülasyonla benzer şekilde bulunmuştur. Klinik ve radyolojik olarak şüphelenilen tiroid nodüllerinden yapılan İİAB sonuçlarımızda literatür ile benzer şekilde yüksek düzeyde duyarlı ve özgüldür.

Çalışmamızda SDBY hastalarında tiroid kanser insidansı, normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Tiroid kanser tipleri açısından SDBY hastaları ve normal popülasyon karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Papiller tiroid karsinomu yine en sık görülen tiroid kanseridir.

Günümüzde tiroid USG ve İİAB'nin yaygınlaşmasıyla görülme sıklığının arttığı söylenen tiroid mikropapiller kanseri, çalışmamızda tüm papiller tiroid kanserlerinin %41.6'sı idi

Papiller tiroid kanseri tek başına ele alındığında ise, kötü prognostik faktörleri olan kapsül invazyonu, multifokalite ve lenf nodu metastaz varlığının anlamlı olarak SDBY hastalarında fazla olduğunu gördük. Ayrıca PTK'nin agresif alt tiplerinde diyaliz hastalarında anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü tespit ettik.

Sonuç olarak SDBY hastalarında hem artmış tiroid kanser insidansı hem de kötü prognostik faktörler nedeni ile erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır. Bu grup hastalarda sık ve yakın takip ile şüphe durumunda erken İİAB yapılmasının tiroid kanserinin erken evrede yakalanmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Ancak bu parametrelere rağmen çoğunun selim karakterde olduğu bilinen tiroid kanserlerinin bu hasta grubunda prognozu; SDBY'nin kendi prognozunun kötü olması nedeni ile tam olarak belli değildir. Bu nedenle tiroid kanseri nedeni ile tedavi edilen SDBY hastalarının uzun süreli takiplerden elde edilecek sonuçların ortaya konması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Tanrıverdi MH, Karadağ A. ve Hatipoğlu EŞ. (2010). Kronik böbrek yetmezliği. Konuralp tıp dergisi, 2(2), 27-32.
2. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. Lancet. 1975 Apr 19;1(7912):883-6.
3. Giacchino F, Formica M, Quarello F, Bonello F, Piccoli G. High incidence of cancer in uremic patients. Clin Nephrol. 1985 May; 23(5):265-6.
4. İseki K, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis. 1993 Aug;22(2):308-13.
5. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet. 1999 Jul 10;354(9173):93-9.
6. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. Am J Nephrol. 1998;18(2):89-95.
7. Spector DA, Davis PJ, Helderman JH, Bell B, et al. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. Ann Intern Med. 1976 Dec;85(6):724-30.
8. Lebkowska U, Malyszko J, Mylśliwiec M. Thyroid function and morphology in kidney transplant recipients, hemodialyzed and peritoneally dialyzed patients. Transplant Proc. 2003 Dec;35(8):2945-8.
9. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. Tayt Ofset. İstanbul 1998.
10. Skorecki K, Gren J, Brenner M. Kronik böbrek yetmezliği Braunwald E , Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensibleri 15th ed. Nobel Kitabevi 2004; S: 1551-1562.
11. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, 2007 İstanbul.
12. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1 Suppl 1):A7, e1-420.
13. Türk Nefroloji Derneği, Registry Kayıtları, 2011.
14. El Nahas AM, Bello AK, Chronic kidney disease: the global challenge, Lancet 2005; 365: 331-40.
15. Vanholder R, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecular hypothesis revisited. Seminars in Nephrology 1994; 14: pp: 205-218.
16. Baysal A, Aksoy M, Bozkurt N, Merdol TK, Pekcan G, Keçecioğlu S, Besler HT, Mercanlıgil S. Diyet El Kitabı. 4. baskı, Hatipoğlu Yayınları. Ankara. 2002.
17. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. Am J Kidney Dis 2005;45:176.
18. Kazancı G. Nefroloji sırları. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2004.
19. Akoğlu E. Hemodiyaliz hemşireliği el kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2000.
20. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2 (Supply 1): S46,2002.
21. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in coronary care unit. J Am Coll Cardiol 36:679, 2000.

22. Serdengeçti K. Kronik Böbrek Yetmezliği (fizyopatoloji ve klinik bulgular). *Aktüel Tıp Dergisi*. 1997;2:190-197.
23. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llancho F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hiperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-502.
24. Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005;18:369-369.
25. Ikizler TA, Greene JH, et al. Spontaneous dietary protein intake during progresion of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(5):1386-1391.
26. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(4):285-289.
27. Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition. Lee Goldman, MD, Dennis Ausiello: Part 117 Chronic Kidney Disease. Robert G. Luke.
28. Synder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-370.
29. Ding H, Gao X-L, Hirschberg R, et al. Impaired actions of insulin-like growt factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. *J Clin İves* 1996; 97(4): 1064-1075.
30. Schmidt A, Luger A, Horl WH. Sexuel hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:368-371.
31. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337-341.
32. Lim VS. Thyroid function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (suppl 1): 80-4.
33. Demirbaş B, Çakır B, Yalçın B, Yöntem A, Karaahmetoğlu S. Kronik böbrek yetmezliği ve tiroid fonksiyonları. *Türkiye Tıp Dergisi* 1999; 6(2): 86-91.
34. Şahin İ, Eminov L, Üstün Y, Mercan R, Koca D, Atış E, Karakaya C, Erkoç R. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23:437-441.
35. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45.
36. Lim VS. Thyroid hormone metabolism. In: Massry SG, Glassock RJ. *Massry's and Glassock's Textbook of Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, New York, 2001:1361-1367.
37. Tikanoja S, Jouti A, Liewendahl K. Association between increased concentration of free thyroxine and unsaturated free fatty acids in nonthyroidal illness: role of albumin. *Clinica Chem Acta* 1989; 179: 33-44.
38. Şahin İ, Eminbeyli L, Etlik Ö, Mercan R, Kayan M, Koca D, Topal C, Erkoç R. Kronik böbrek yetmezliği olan vakalarda tiroid nodüllerinin incelenmesi. *Nefroloji Dergisi* 2004;13(1):11-15.
39. Hegedus L, Anderson FR, Poulsen LR, Perrild H, Holm B, Gundtoft E, Hansen JM. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron* 1985;40:171-174.
40. Wartofsky L, Ahmann AJ. The thyroid nodul. In: Becker KL (ed). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins, Third edition, London, 2000, pp:374-382.
41. Hebert LA. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:189-191.
42. USRDS 2009 annual data report.

43. Weiner DE, Tlghiouart H, Elsayed E, Griffith L, Salem D, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:217-224.
44. Golg RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. *Jahima* 2006;77:76-78.
45. Levy J, Morgan J, Brown E. *Oxford Diyaliz El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi. 2004. İstanbul.
46. Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. Ed. Davidson A, Cameron D, Grunfeld P, Kerr D, Ritz E, Winearls C. *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology on Cd-rom* 1997.
47. Nissenson A, Fine R. *Dialysis Therapy (Türkçesi)*. Süleymanlar G. Ed. Güneş Kitabevi. Ankara. 2005.
48. Suthantrihan M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994. 331-365.
49. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2753.
50. Yavuz D, Sezer S. Böbrek nakli öncesi alıcı adayının değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2008;17(ek 1) 9-16.
51. Nelson PW, Helling TS, Pierte GE. Successful transplantation of blood group A2 kidneys into non-A recipients. *Transplantation* 1988;45:316.
52. McKay DB, Milford EL, Sayegh MH. Clinical aspects of renal transplantation. In: *The Kidney*, 5th ed, Brenner, BM, Rector, FC (Eds), Saunders, Philadelphia, 1995.
53. Evaluation of potential renal transplantation. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, 4th edition, Danovitch, GM (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
54. Penn I. Occurance of cancers in immunosupressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1994:99-109.
55. Gurtis JR. Cancer and patients with end-stage renal failure. *Br Med J* 1982;284:69-70.
56. Muallaoğlu S, Koçer M. Hemodiyaliz tedavisi sırasında meme kanseri tanısı konan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.* 2011;18(4)/120-122.
57. Marple JT, MacDougall M. Development of malignancy in the end-stage renal disease patient. *Semin Nephrol* 1993;13(3):306-314.
58. Er Ö. Son dönem böbrek yetmezliğinde kanser. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2001;10:7-10.
59. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: A population based study. *Am J Kidney Dis* 1989; 14(2): 119-123.
60. Ishikawa I. Renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients-A 1990 questionnaire study in Japan. *Kidney Int* 1993;41:167-169.
61. Levine E. Renal cell carcinoma in uremic acquired renal cystic disease: Incidence, detection and management. *UrolRadiol* 1992;13:203-210.
62. Noronha IL, Ritz E, Waldherr R, Stein G, Fassbinder W. Renal cell carcinoma in dialysis patients with acquired renal cysts. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1989;4: 763-769.
63. Grantham JJ. Fluid selection, cellular proliferation and the pathogenesis of renal epithelial cysts. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1843-1857.
64. Wagner H, Altwein JE, Possinger K. Nierenzellkarzinome. In: Willmanns W, Huhn D, Wilms K(eds), Thieme, Stuttgart, 1994, pp484-489.
65. Kinlen LJ, Eastwood JB, Kerr DN, et al. Cancer in patients receiving dialysis. *Brit Med J* 1980;280: 1401-1403.

66. Djavan B, Shariat S, Ghawidel K, et al. Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology* 1999;53(6): 1169-1174.
67. Bucciante G, Maisonneuve P, Ravasi B, et al. Cancer among patients on renal replacement therapy: A population based survey in Lombardy. Italy. *Int J Cancer* 1996;66:591-593.
68. Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, et al. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron* 1991;59:611-617.
69. Goldblum SE, Reed WP. Host defences and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis, *Ann Intern Med* 1980; 93:579-613.
70. Schollmeyer P, Bozkurt F. The immune system of the uremic patient; Hemodialysis vs CAPD. *Clin Nephrol* 1988;30(suppl):37-40.
71. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M, Linker- Israeli M, Pitts TO, Massry SG. Evidence of impaired T cell function in hemodialysis patients: Potential role for secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1990;10:495-501.
72. Hoy WE, Cestero RV, Freeman RB. Deficiency of B and T lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron* 1978;20:182-188.
73. Köhler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer HH, Meyer zum Büschenfelde KH. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 1984;25:124-128.
74. Massry SG, Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in chronic renal failure. *Semin Oncol* 1991;11:186-201.
75. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen T. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1915-1922.
76. Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, et al. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol* 1994;266:367-375.
77. Yoshimura S, Suemizu H, Nomoto Y, et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron* 1996;73:207-211.
78. Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadi K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and hemodialysis: Serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 1985;41:217-222.
79. Bonomini M, Forster S, De-Risio F, Rychly J, et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1654-1661.
80. Lange JH. Reanalysis of epidemiological data for selenium anticancer activity. *Toxicol Ind Health* 1991;7:319-325.
81. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1 -29.
82. Triolo L, Lippa S, Oradei A, De-Sole P, Mori R. Serum coenzyme Q10 in uremic patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1994;66: 153-156.
83. Koppler JD, Massry SG. Is there an association between neoplasia and primary or secondary hyperparathyroidism? *Am J Nephrol* 1988;8:437-448.
84. Perris A, MacManus J, Whitfield J, Weiss L. Parathyroid glands and mitotic stimulation in rat bone marrow after hemorrhage. *Am J Physiol* 1971 ;220:773-778.
85. Koeffler H, Amatruda T, Ikekawa N, et al. Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its fluorinated analogues. *Cancer Res* 1984;44:5624-5628.

86. Colombo M, de-Franchis R, Del-Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis(comments). *N Engl J Med* 1991;325:675-680.
87. Fabrizi F, Marcelli D, Bacchini G, et al. Antibodies to hepatitis C virus in chronic renal failure patients on conservative therapy: Prevalance, risk factors and relationship to liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9: 780-784.
88. Uematsu T, Hanada S, Saito T, et al. Adult T cell leukemia in hemodialysis patients from the Kagoshima district, an area, in which human T cell leukemia virus type I is highly endemic. *Nephron* 1989;51: 257-260.
89. Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. *Nephrol Dial Trnasplant* 1994;9(suppl2):162-164.
90. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7: 431-445.
91. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, et al. International renal cell cancer study, role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995; 63: 216-221.
92. Whitfield JF. Calcium signals and cancer. *Crit Rev Oncog* 1992;3:55-90.
93. Manabe S, Suzuki M, Kusano E, Wada O, Asano Y. Elevation of levels of carcinogenic tryptophan pyrolysis products in plasma and red blood cells of patients with uremia. *Clin Nephrol* 1992;37(1):28-33.
94. Yanagisawa H, Wada O. Significance of IQ-type heterocyclic amines, dietary carcinogens in the plasma of patients with uremia just before induction of hemodialysis treatment. *Nephron* 1989;52: 6-10.
95. Ito T, Tanaka I, Kadoya T, et al. Screening for gastroenterological malignancies in new and maintenance dialysis patients. *J Gastroenterol* 1999;34(1):35-40.
96. Gonzales GAM, Encabo DG, Bermyo FB, et al. Utility of tumor marker CA72-4 in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1999;14(2):1 18-121.
97. Carcangiu ML. Thyroid. In: Stenberg SS, ed. *Histology for pathologists*. Second Edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 1075-1088.
98. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med*, 2002; 29(Suppl 2): 425-8.
99. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 8-14.
100. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Anatomy of The Thyroid Gland*. In *Surgical Anatomy and Technique*. 1th ed, New York: Springer-Verlag, 1995: 31-44.
101. Dere F. *Anatomi*. 1. baskı, Ankara: Esra yayınevi, 1990: 497-502.
102. Kuran O. *Sistematik Anatomi*. 3. baskı, İstanbul: Filiz kitabevi, 1993: 631- 632.
103. Biddinger PW. Normal anatomy and histology. In: *Diagnostic Pathology and Moleculer Genetics of the Thyroid*. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:1-10.
104. Rhodin JAG. *An atlas of ultrastructure*. WB. Saunders Company. Philadelphia. 1995. 80.
105. Papotti M, Gugliotta P, Fote G. Immunocytochemical identification of oxyphilic Mitochondrion-Rich Cells. *Applied İmmunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2:261 (1994).
106. Saltaoğlu P. Kliniğimizde izlenen tiroid kanseri olgularının retrospektif analizi ve I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi ile F-18 FDG PET/BT'nin klinik takipteki önemi. *Uzmanlık Tezi*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı. Adana. 2010.

107. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 214-227.
108. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996: 1523-1524.
109. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel. WB. Saunders. 1989:1293-1309.
110. Greenspon FS, Dong MD and BJ. Tiroid. Katzung BG. Temel ve Klinik Farmakoloji. 6th ed, Barış Kitabevi. Ankara. 1995: 770-771.
111. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jan;87(1):112-7.
112. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol. 1955;15:1270.
113. Perros P. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. London: Royal College of Physicians; 2007.
114. Singer PA: Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am. 1996;29:577-591.
115. Mazzaferri EL. Thyroid Cancer. In: Becker KL (eds). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism (3th ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2001:382-402
116. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med. 1993;118:282-289.
117. Aslan E. Hipoaktif ve hiperaktif tiroid nodüllerinde postoperatif patoloji ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü. İstanbul. 2008.
118. Kaynaroğlu ZV. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. 2004;3;165;1577-1581.
119. Griffin JE: Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules. MJ Med Scien. 1988;296:336-345.
120. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al: 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 2004; 89:163-168.
121. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN: Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003; 24:102-132.
122. Erdoğan G. Nodüler Guvatr. Türkiye Klinikleri J Surgery. 1997;2(4):247-58.
123. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997;9:135-143.
124. Aksoy S. İyi Diferansiy Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler. Medikal Onkoloji Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara. 2010.
125. Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, Maki K, Mukai T, Mifune H, Akaki S, Takeda Y, Kanazawa S, Hiraki Y. Differentiation of thyroid nodules using Tl-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. Acta Med Okayama 2004. 58(2):75-83.
126. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, Chopra MK, Kashyap R. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. Clin Nucl Med 2004. 29(9):534-537.

127. Bigsby RJ, Lepp EK, Litwin DE, Wilkinson AA, Matte GG. Technetium 99m penta-valent dimercaptosuccinic acid and thallium 201 in detecting recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Can J Surg* 1992. 35(4):388-392.
128. Hsu CH, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Endocr Res* 2003. 29(1):9-15.
129. Clark HO. *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. The CV Mosby Company Missouri 1985.
130. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:577-591.
131. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991;1:194-202.
132. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289.
133. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
134. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000;10:235-239.
135. Ünal A. *Klinik Cerrahi Onkoloji. Tiroid Kanseri* 1997;27:351-360.
136. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995;99:642-650.
137. Türkmenoğlu TT. İyi diferansiye tiroid tümörlerinin preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi materyallerinde malignite belirleyicilerinin tanısal değeri. *Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı. Ankara. 2011.*
138. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36:425–437.
139. Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid.* 2009; 19: 1159-65.
140. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2009.
141. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006; 16:109-142.
142. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol.* 1996;15:84-89.
143. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006; 12:63-102.
144. Redman R, Yoder BJ, Massoll NA. Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. *Thyroid.* 2006; 16:1003-8.

145. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol.* 2010; 134:343-4; author reply 345.
146. Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, Wasserman P. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer.* 2009;117:298–304.
147. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM. A National cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S, 1985 – 1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
148. Abdul-Jabar Hani B, Lynn J. The surgical management of thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2004. Vol 25 (9) p: 869.
149. Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer* 2004;11:97.
150. Aydınтуğ S. Differansiye tiroid kanserinde prognostik faktörler, cerrahi tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005, 1(12):50-54.
151. Arpacı DK. Papiller tiroid kanserinde ret/PTK onkogen ekspresyonu ve prognozla ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul. 2008.
152. Jameson JL, Weetman AP. Thyroid Cancer. 'Harrison's Principles of Internal Medicine. Editörler: E Braunwald, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, JL Jameson. 2. 15. baskı. 2001. p:2079-2083.
153. Thyroid Cancer. Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Edit. Lippincott Williams & Wilkins. Mazzaferi EL pp:382-402.
154. Gimm O. Thyroid Cancer. Mini –review. *Cancer Lett* 163:143-156, 2001.
155. Sherman SI. Thyroid Carcinoma (Seminar). *Lancet* 361:501-11. 2003.
156. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL: Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Mod Pathol* 14:338-342, 2001.
157. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* 338:297-302, 1998.
158. Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, Miyazaki I: Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg* 72:100-103, 1987.
159. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3710-3712, 2004.
160. DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, IARC Press, Lyon, 2004:49-133.
161. Dizdaroğlu F. WHO 2004 Tiroid Tümörleri. Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide Diyalog Dergisi.* 2004;1:170-173.
162. Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch.* 2006; 448: 385–393.
163. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features-part 1. *Cancer Control.* 2000; 7: 276-87.
164. Sak SD. Tiroid hastalıklarında cerrahi patoloji. *T Klin J Surgery* 1997. 2;211-220.
165. Koçak S, Özbaş S. Medüller Tiroid Kanseri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005. 1(12):59-64.
166. Tufan T, Görgülü S, Yağcı G. Anaplastik karsinom, nadir görülen tiroid kanserleri ve metastatik tümörler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005. 1(12):65-70.
167. Aydınтуğ S. Differansiye tiroid kanserlerinde prognostik faktörler, cerrahi tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005. 1(12):50-54.

168. Kantor AF, Hoover RN, Kinlen LJ, McMullan MR, Fraumeni JF Jr. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol.* 1987 Sep;126(3):370-6.
169. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant.* 1995;10 Suppl 1:74-80.
170. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988 Dec;104(6):947-53.
171. Antonaci A, Anello A, Aucello A, Consorti F, Della Rocca C, Giovannone G, Scardella L. Microcarcinoma and incidental carcinoma of the thyroid in a clinical series: clinical behaviour and surgical management. *Clin Ter.* 2006 May-Jun;157(3):225-9.
172. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg.* 2001 May;25(5):632-7.
173. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):458-63.
174. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Tiroid hastalıkları. *Endokrinoloji Ed. Hatemi H.,* 1997.s.104.
175. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, ve ark. İodine status and goitre prevalence of Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 25:224-228, 2002.
176. Gülben K, Berberoğlu U, Çelen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:25-29.
177. Jalisi S, Ainsworth T, LaValley M. Prognostic outcomes of tall cell variant papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Journal of Thyroid Research.* 2010;2010:4
178. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol* 2005;16:331-348.