

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA NODÜL BÜYÜKLÜĞÜ
İLE SANTRAL LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SAYGIN ALTINER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AHMET KARAMERCAN

ANKARA

2020

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA NODÜL BÜYÜKLÜĞÜ
İLE SANTRAL LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SAYGIN ALTINER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AHMET KARAMERCAN

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda eğitimim sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Ahmet KARAMERCAN'a,

Cerrahi ailesinin üyesi olduğum ilk günden itibaren ilgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim, iyi bir cerrah olmanın yanında iyi bir birey olarak yetişmeme katkı sağlayan Prof. Dr. Orhan BAYRAM ve Prof. Dr. A. Bülent AYTAÇ'a

Tezimin yazım sürecinin her aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Ferit TANERİ, Doç. Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN ve Öğr. Gör. Dr. Ramazan KOZAN'a,

Cerrahi eğitimim boyunca ilgilerini benden esirgemeyen, mesleki uygulamalarında tıp ve cerrahi etiği her daim önde tutan, cerrahi sanatının inceliklerini kazanmamda çok büyük emekleri olan saygı değer hocalarıma,

Çoğu zaman ailemden bile fazla vakit geçirdiğim, asistanlık hayatıma güzel anılar katan ve cerrahi branşının tüm zorluklarına rağmen motivasyonumu her zaman korumamı sağlayan çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca aldığım her kararda beni destekleyen, arkamda duran, beni ben yapan değerleri kazanmamı sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve ablama,

En önemlisi de tanıdığım ilk günden bu yana hep yanımda olan, hayatımın her alanında en büyük destekçim, sırdaşım, dostum, mesleki başarısına, bilgisine ve anneliğine hayran olduğum, hayat arkadaşım Dr. Özge TONBULOĞLU ALTINER'e,

Ve en değerlim, doğduğu gün hayatıma bambaşka bir anlam katan, yarınım, canım kızım, Doğa'ma,

En içten teşekkür ederim.

Dr. Saygın ALTINER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar VE GRAFİK DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	4
2.3. ANATOMİ	5
2.3.1. Damarları.....	7
2.3.2. Lenfleri	8
2.3.3. Sinirleri.....	9
2.3.4. Paratiroid Anatomisi	12
2.4. FİZYOLOJİ	12
2.5. TİROİD BEZİNİN BENİGN HASTALIKLARI	13
2.5.1. Hipotiroidizm	13
2.5.2. Tiroiditler	14
2.5.3. Hipertiroidizm	15
2.5.4. Non Toksik Guatr.....	17
2.6. TİROİD KANSERİ	18
2.6.1. Papiller Karsinom.....	22
2.6.2. Foliküler Tiroid Karsinomu	26

2.6.3.	Hurthle Hücreli Karsinom.....	26
2.6.4.	Medüller Tiroid Karsinomu	27
2.6.5.	Anaplastik Kanserler	28
2.7.	TANI YÖNTEMLERİ	28
2.7.1.	Biyokimyasal Yöntemler	28
2.7.2.	Radyolojik Yöntemler.....	29
2.7.3.	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	32
2.8.	TİROİD CERRAHİSİ	34
2.8.1.	Cerrahi Teknik	34
2.8.2.	Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları	36
3.	MATERYAL VE METOD.....	38
3.1.	İstatistiksel Analiz	38
4.	BULGULAR.....	39
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇ	52
7.	KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

Multinodüler Guatr	(MNG)
Toksik Noduler Guatr	(TNG)
Toksik Multinoduler Guatr	(TMNG)
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	(İİAB)
Triiyodotironin	(T3)
Tiroksin	(T4)
Tiroid Situmilan Hormon	(TSH)
Tirotropin Releasing Hormon	(TRH)
Anti Tiroid Situmilan Hormon-Reseptör	(Anti TSH-R)
Tiroglobulin	(TG)
Anti Tiroglobulin	(Anti-TG)
Anti Tiroid Peroksidaz	(Anti-TPO)
Ultrasonografi	(USG)
Papiller Tiroid Karsinom	(PTK)
Foliküler Tiroid Karsinom	(FTK)
Medüller Tiroid Karsinom	(MTK)
Karsinoembriyogenik Antijen	(CEA)
Rekürren Laryngeal Sinir	(RLS)
Superior Laryngeal Sinir	(SLS)
Total Tiroidektomi	(TT)
Profilaktik Santral Lenf Nodu Diseksiyonu	(pSLND)
Santral Lenf Nodu Diseksiyonu	(SLND)
Santral Lenf Nodu Metastazı	(SLNM)
Radyoaktif İyot	(RAİ)
Standart Sapma	(SS)
American Thyroid Association	(ATA)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid Bezi Embriyolojik Gelişimi	5
Şekil 2. Tiroid Bezinin Komşulukları	6
Şekil 3. Tiroid Bezinin Kanlanması	7
Şekil 4. Boyundaki Lenf Bezi Bölgeleri	8
Şekil 5. RLS' in İnferior Tiroid Arterle Olan İlişkisi.....	10
Şekil 6. SLS'in Superior Tiroid Arterle İlişkisi	11
Şekil 7. Paratiroid Bezlerle RLS Komşuluğu	12
Şekil 8. Santral Boyun Bölgesindeki Lenf Nodları (A:Prelaryngeal, C/D: Sağ ve sol Pretrakeal B:Paratrakeal)	24

TABLolar VE GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Karsinomları Tipleri	18
Tablo 2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Tiroid Kanseri TNM Sınıflaması	20
Tablo 3. AGES ve AMES'e Göre Hastaların Prognostik Risk Faktörleri.....	20
Tablo 4. Bethesda Sınıflaması	33
Tablo 5. ATA Kılavuzuna Göre Papiller Tiroid Karsinomunda Santral Lenf Nodu Diseksiyonu Kriterleri.....	34
Tablo 6. Hastaların Cinsiyet Ve Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı	39
Tablo 7. Hastaların Histopatolojik Subtiplere Göre Sınıflandırılması.....	39
Tablo 8. Tümörün Bulunduğu Lob ve Lob İçindeki Dağılımı.....	40
Tablo 9. Tümörün Fokalitesinin Değerlendirilmesi.....	40
Tablo 10. Operasyon Tipleri	41
Tablo 11. Hastaların Lenfovasküler İnvazyon, Lenfositik Tiroidit ve Ekstrakapsüler Tutulumuna Göre Dağılımı	41
Tablo 12. Santral Lenf Nodu Metastazı Değerlendirilmesi	42
Tablo 13. Spesmede Paratiroid Dokusu Değerlendirilmesi	42
Tablo 14. Araştırmaya Katılan Bireylerin Hastaların Tümör ve Metastatik Lenf Nodu Özelliklerinin Ortalama, SD, Ortanca (min-max) Değerlerinin Dağılımı	43
Tablo 15. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Santral Metastaz Durumlarının Dağılımı	44
Tablo 16. Tümör Fokalitesinin Santral Metastaz Durumuna Göre Dağılımı.....	44
Tablo 17. Santral Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Hastaların Yaş, Tümör Özellikleri ve Lenf Nodu Durumu Açısından Değerlendirilmesi	45
Tablo 18. Tümör Büyüklüğü-MLNS/TLNS Arasındaki İlişkinin Gösterilmesi.....	46
Grafik 1. Toplam Tümör Çapının SLNM Açısından ROC Eğrisi	46
Grafik 2. En Büyük Tümör Çapının SLNM Açısından ROC Eğrisi	47

ÖZET

Giriş: Papiller tiroid kanseri (PTK) tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık % 85'ini oluşturmakta olup en önemli klinik özelliği bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmasıdır. PTK'da hastalığın rekürrensi morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli faktördür. Rekürrens riskini artıran en önemli etken ise lenf nodu metastazıdır. Boyunda en sık metastaz yaptığı lenf nodları ipsilateral santral lenf nodlarıdır. Klinik olarak santral bölge lenf nodu tutulumu olan hastalarda tedavi santral boyun diseksiyonudur. Servikal lenf nodu metastazı olmayan (cN0) hastalarda profilaktik Santral Lenf Nodu Diseksiyonu (pSLND) yapılması konusunda ise farklı görüşler söz konusudur. Bu çalışmanın amacı santral lenf nodu metastazı riskini artıran nedenleri bulmak ve profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu için endikasyonları tanımlayabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda aynı cerrahi ekip tarafından Eylül 2009 ile Eylül 2019 tarihleri arasında PTK tanısı ile tiroidektomi ve SLND'u yapılan 255 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik özellikler, tümör subtipi, cerrahi sınır, tümörün bulunduğu lob ve lobdaki lokalizasyonu, tümörün fokalitesi, lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler yayılım ve santral lenf nodu metastazı parametreleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $38,4 \pm 11,5$ standart sapma (SS) yıl olup yaş ortancası 36,0 yıldır (min:18,0-max:69,0). Çalışma kapsamındaki 255 hastanın 61'i(%23,9) erkek, 194'ü (%76,1) kadındır. Çalışmamızda 45 yaş altı grupta SLNM riskinin 45 yaş üstü gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Erkek cinsiyetin de risk artışı açısından anlam

ifade ettiği görülmüştür. Tümör boyutu açısından irdelendiğinde tümörün en geniş çapının 9,5 mm'nin üzerinde olması halinde SLNM riskinin anlamlı biçimde yükseldiği izlenmiştir. Metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına oranı ile tümör boyutu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, boyut ile bu oran arasında düşük orta derecede anlamlı bir korelasyon olduğu da görülmüştür.

Sonuç: Papiller Tiroid Karsinomu'nda santral lenf nodu metastaz açısından prediktif olabilecek faktörlerin analizi sonucunda 45 yaş altı, erkek cinsiyet, toplam tümör çapının 10,5'mm üzerinde olması ve en büyük tümör çapının 9,5 mm'nin üzerinde olması metastaz riskini anlamlı biçimde arttıran unsurlar olarak saptanmıştır. Bununla birlikte tümör boyutundaki artış bir taraftan santral lenf nodu metastazı insidansını arttırırken bir taraftan da çıkarılan lenf nodları içerisindeki metastatik lenf nodu sayısını arttırmaktadır. Bu bulgular ışığında çalışmada saptanan ölçütlerin profilaktik santral lenf nodu diseksiyonuna aday hastaları tespit etmekte yarar sağlayacağı öngörülmüştür.

SUMMARY

The Study of The Relationship Between Central Lymph Node Metastasis And The Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma

Introduction: Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) makes 85% of all thyroid malignancies and its most important clinical feature is regional lymph node metastasis. Recurrence of PTC is the most important factor in mortality and morbidity and the most important factor in increased recurrence risk is lymph node metastasis. The most frequent lymph node metastasis location is ipsilateral central lymph node group. Patients who have clinically central lymph node involvement require treatment with central neck dissection. There are different opinions on prophylactic Central Lymph Node Dissection (pCLND) on patients who have no cervical lymph node metastasis (cN0). The aim of this study is to evaluate the risk factors increasing central lymph node metastasis and to describe indications for prophylactic central lymph node dissection.

Materials and Method: Two hundred fifty five (255) patients diagnosed with PTC who underwent thyroidectomy and CLND by the same surgical team in Gazi University School of Medicine between September 2009 and September 2019 were included to the study. Patient records have been evaluated retrospectively for demographic features, subtype of the tumor, surgical margin status, tumor consisting thyroid lobe and tumor location within the lobe, focality of the tumor, lymphovascular invasion, extracapsular spread and central lymph node metastasis as parameters.

Results: Mean age of subjects included in the study was 38,4 [Standard Deviation (SD) 11,5] and the median age was 36,0 (Min: 18,0- Max: 69,0). The study includes 61 (%23,9) males and 196 (%76,1) females in total of 255 patients. According to our study, the risk of CLNM is significantly higher in patients under 45 years old compared to ones older 45 years old ($p=0,016$). Male sex appeared to be a significant factor in increased risk. Evaluation of tumor size showed significant increased risk of CLNM when the widest diameter of the tumor is above 9,5. Evaluation of relationship between ratio of the metastatic lymph nodes to the

excised total lymph nodes and tumor size shows that tumor size and that ratio have low-mild grade correlation.

Conclusion: As a result of the analysis of the factors that may be predictive in terms of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma; the age of under 45, male gender, total tumor diameter above 10.5 mm and the largest tumor diameter above 9.5 mm determined to be the factors that significantly increase the risk of metastasis. However, increased tumor size, on the other hand, increases the incidence of metastatic lymph nodes as well as the number of metastatic lymph nodes among dissected lymph nodes. According to these findings, parameters determined in this study could be useful in anticipation of the candidates for prophylactic lymph node dissection.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini oluşturmalarına karşın endokrin sistemin en sık rastlanan kanseridir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %90-95'ini foliküler hücre kaynaklı iyi diferansiye tümörler oluşturur. Papiller tiroid kanseri (PTK) tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. PTK'nın prognozu genel olarak iyi olup, 10 yıllık yaşam beklentisi %95'i, 20 yıllık yaşam beklentisi ise %93'ü bulmaktadır. Mortalite oranı ise %1-6.5 arasındadır. PTK genellikle lenfatik yolla metastaz yapar ve yaygın olarak ilk metastaz bölgesi ipsilateral santral ve lateral lenf düğümleridir. Kontrlateral lenf düğümlerine metastaz ise daha az orandadır. Santral bölge lenf nodlarına metastaz olup olmadığını anlamak için oldukça yaygın biçimde kullanılan yöntemlerin başında preoperatif ultrasonografi (USG) gelmektedir. Buna karşın Zhao H. ve ark.'nın 19 çalışmayı kapsayan, toplam 4014 hastalık meta-analizinde preoperatif USG'nin PTK'da santral bölge lenf nodu metastazını belirleme açısından düşük duyarlılığa sahip olduğu raporlanmıştır (1). Bu durum santral lenf nodu metastazlarının preoperatif tespiti ve lenf nodu diseksiyonu kararı alınmasında USG'nin tek başına yeterliliğini sorgulamaktadır.

PTK'da hastalığın rekürrensi morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Rekürrens riskini artıran en önemli etken ise lenf nodu metastazıdır. PTK'lı hastaların standart cerrahi tedavisi tümör lokasyonu ve boyutuna bağlı olarak total veya tek taraflı tiroidektomidir. Günümüzde klinik olarak servikal lenf nodu metastazı tespit edilen hastalarda terapötik boyun diseksiyonu yapılması konusunda fikir birliği mevcuttur (2-4). Ancak klinik olarak servikal lenf nodu metastazı olmayan (cN0) hastalarda profilaktik Santral Lenf Nodu Diseksiyonu (pSLND) gereği ve endikasyonları konusunda çelişkili görüşler mevcuttur. Yapılan

Çalışmalarda PTK sebebiyle opere olmuş hastalarda santral lenf nodu metastazının (SLNM) %15,9-%53 arasında değişebildiği bulunmuştur (5-8). Ayrıca erkek cinsiyet, yaş ve nodül büyüklüğünün SLNM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

H. Liu. ve ark.'nın PTK'da total tiroidektomi (TT) ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılan ve sadece total tiroidektomi yapılan hastalardaki lokal rekürrensi karşılaştırdıkları meta-analiz sonucunda total tiroidektomiye SLND eklenen hastalarda lokal rekürrensin anlamlı bir şekilde azaldığı grlmştur (9).

Papiller Tiroid Karsinomu'nda SLNM'yi etkileyen faktörler son yıllarda daha da önem kazanan konulardan biridir. Klinik veya radyolojik olarak lenf nodu tutulumu olan hastalarda SLND yapılması konusunda konsensus sağlanmışken, cN0 hasta grubunda yüksek metastaz oranlarının raporlanması bu grubu irdelemeyi gerekli kılmaktadır. Bu hastalara spesifik predispozan faktörlerin ortaya konulması, pSLND için aday hastaların seçilmesi yönünde kılavuzluk edecek parametrelerin tanımlanması yeni ve daha etkin klinik yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu alışmada PTK'lı hastalarda başta nodül çapı olmak üzere SLNM gelişimini etkileyen faktörlerin analizi, sonuçların cerrahi tedavi algoritmasını belirlemedeki katkısının irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Guatr ilk kez Roma dönemi sanatçılarının eserlerinde tasvir edilmiştir. Organın anatomik tanımlaması ise ilk defa 1500 yılında Leonardo Da Vinci ve 1543'te Andreas Versalius tarafından yapılmıştır. Tiroid terimi (latince 'kalkan şeklinde') ilk olarak Roma'lı Bartholemeus Eustacius tarafından kullanılmıştır. 18. yüzyılın geç dönemlerinde Frederick Ruysch tiroidin bir bez olduğunu ve venlere bağlanarak sıvı sekrete ettiğini öngörmüştür.

Spesifik tiroid operasyonları 12. ve 13. yüzyıllarda Roger Frugardi tarafından tanımlanmıştır. Ancak uyguladığı seton, kızgın demir ve yakıcı kostik toz gibi yöntemler genellikle ölüm ile sonuçlanmıştır. Bu dönemden neredeyse 19. yüzyıl sonlarına kadar tiroid cerrahisinde kayda değer bir gelişme gözlenmemiş, hatta 1850'de French Academy of Medicine tarafından yasaklanmıştır (10).

1846 yılında eterin kullanılması, 1867 yılında antisepsi kurallarının tanımlanması ve 1870 yılında ilk arter forsepsinin bulunması ile tiroid cerrahisi modern çağına ilk adımlarını atmıştır. 1896'da Bernhardt Riedel guatr hastalarının % 0.5'inde organın oldukça sert bir yapı kazanmış olduğunu görmüş ve bu tabloya kendi adını vermiştir. 1902-1904 arasında ağrı ve inflamasyon ile seyreden ve geçici tirotoksikoz atakları ile karakterize De Quervain tiroidi tanımlanmıştır.

Çok uzun yıllar boyunca tiroid cerrahisinin mekanik komplikasyonlarından kaçınma arzusu debulking ve enükleasyon gibi cerrahi yaklaşımların yaygın kullanımına yol açmıştır. Ancak tiroid malignansilerinin öneminin anlaşılması, artan

tecrübe ve ilerleyen teknoloji sayesinde komplikasyon oranlarının düşmesi bu yöntemlerin terk edilmesini sağlamıştır.

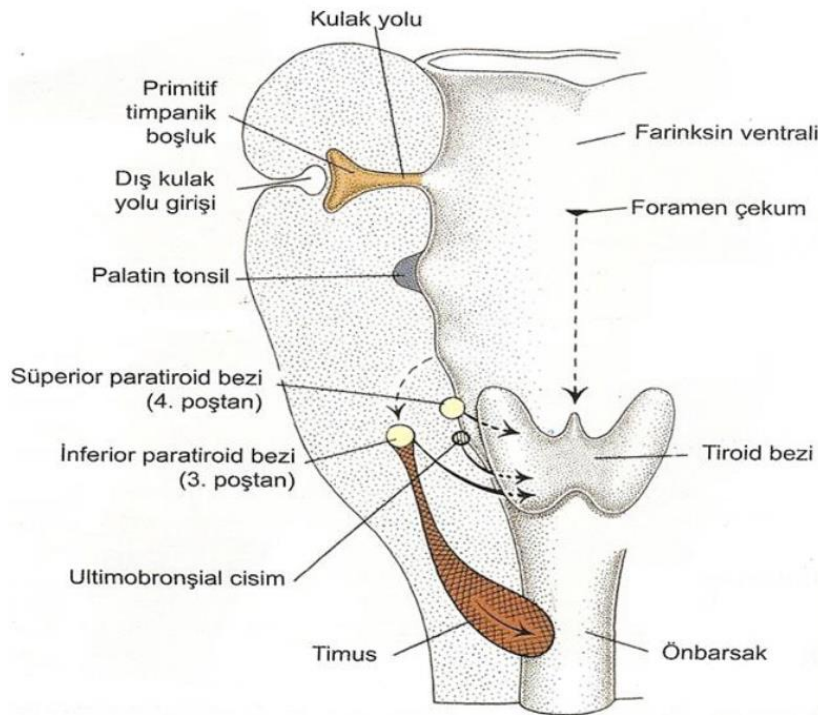
Tiroid cerrahisi uzun yıllar yüksek mortalite oranlarını da beraberinde getirmiştir. 1849 yılında raporlanan mortalite oranının %40 olması operasyonun sadece çok ağır vakalar için göze alınması ile sonuçlanmıştır (11). 1872 yılında Theodor Kocher kullandığı antiseptik teknikleri, arter ligasyonu ve kapsül içinden diseksiyonu içeren kendine özgü tiroidektomiye tanıtmıştır. Tekniğindeki gelişime paralel olarak zamanla mortalite oranı %1'in altına kadar inmiştir. Bu sayede 1909 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. 1938'de Amerikalı William Halsted'in sinir hasarını engellemek için inferior tiroid arterin lateral ligasyonunu tariflemesi riski %0.3'lere indirmiştir (12). İnce iğne aspirasyon sitolojisi 1952'de Soderstrom tarafından tanımlanmış ancak 1970'ten sonra uygulanabilir hale gelmiştir (13). Günümüzde patologlar bu aspiratlardan rahatlıkla tanı elde edebilecek kadar ustalaşmışlardır.

2.2. EMBRİYOLOJİ

Tiroid, farenksin arka duvarı üzerindeki orta endodermal divertikülden orijin alarak embriyolojik gelişimin yaklaşık 4. haftasında çift loblu bir divertikül şeklinde dilin posteriorundan (foramen caecum) farinksin önüne iner (14). Dördüncü faringeal poşun, distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroid primordiumunu oluşturmak üzere kalınlaşır ve kaudale, boyna doğru göç eder. Median tiroid primordiumu tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücrelerini içerir. İniş esnasında primordium, foramen caecum'a epitelle döşeli tiroglossal kanal ile bağlantılıdır. Gebeliğin 5. haftasında, 4. brankial poşun nöroektodermal orjinli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin kalsitonin

salgılayan parafoliküler hücrelerini oluşturan lateral tiroid, primordiuma katılır. Bu embriyolojik ilişkiden dolayı medüller tiroid kanserleri tiroidin süperoposterior kısmında yerleşirken istmus veya piramidal lobda görülmez (15).

Şekil 1. Tiroid Bezi Embriyolojik Gelişimi



Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition

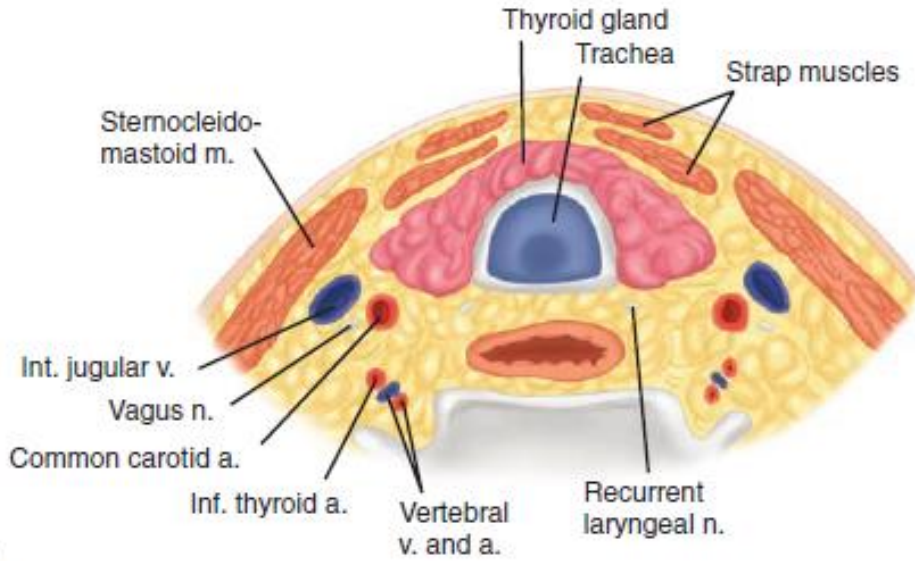
2.3. ANATOMİ

Erişkinlerde tiroid bezi kahverengi renkte, sert kıvamlı ve strep (infrahyoid) kaslarının arkasında yer alan, normal ağırlığı ortalama 20 gr. olan endokrin bir organdır. Tiroid bezinin ağırlığı, iyot alımına ve vücut ağırlığına bağlı olarak değişmektedir. Tiroid, temelde sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşmakta olup bu

loblar krikoid kıkırdağın hemen altında yer alan isthmus ile birbirine bağlanır. İnsanların %50'sinde isthmusun üzerinde piramidal lob izlenebilir.

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın anterior ve posterior olarak bölünmesiyle oluşan gevşek bir bağ dokusuyla sarılmıştır (16). Tiroid kapsülü, posteriorda Berry ligamanı (posterior süspansör ligaman) içine doğru kondanse olur. Bezi larengotrakeal komplekse bağlayan temel yapı Berry Ligamanı'dır. Ligamanının kaudalindeki tiroid bezinin posterolateral lobu “Zuckerkandl tüberkülü” olarak adlandırılır. Bu tüberkül 4. farengeal poştan gelişen ultimobranşial cisimcikler ile medial tiroid taslağının birleşim noktasında bulunan tiroid bezi kalınlaşması olup, ipsilateral rekürren lareneal sinir (RLS) ile önemli bir komşuluğa sahiptir (17).

Şekil 2. Tiroid Bezinin Komşulukları



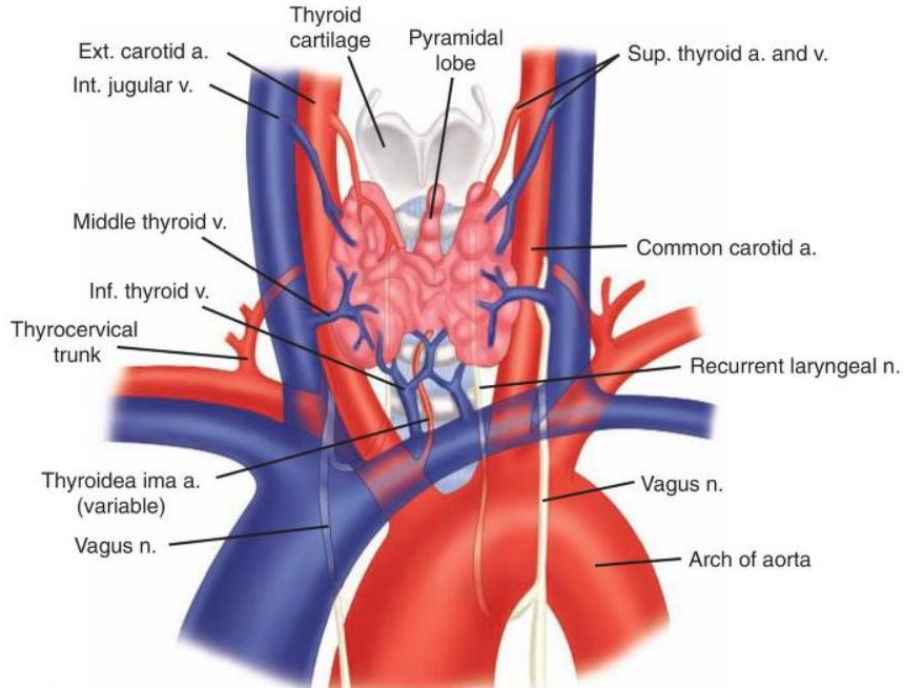
Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition

2.3.1. Damarları

Tiroid bezi süperior ve inferior tiroid arterler olmak üzere iki ana arterden beslenir. Süperior tiroid arteri aynı taraf eksternal karotid arterden köken alır. Tiroid lobunun apeksinde ön ve arka dallarına ayrılarak beze girer. İnferior tiroid arter ise subklavyan arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır ve tiroid bezinin orta ve dış kısmını besler. Ayrıca %1-4 oranında doğrudan aorttan veya brakioyosefalik arterden köken alarak istmusu besleyen tiroidea ima arteri bulunabilir.

Tiroid bezi venlerinden üst ve orta tiroid ven internal juguler vene dökülürken, alt tiroid veni brakioyosefalik vene dökülür.

Şekil 3. Tiroid Bezinin Kanlanması



Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition

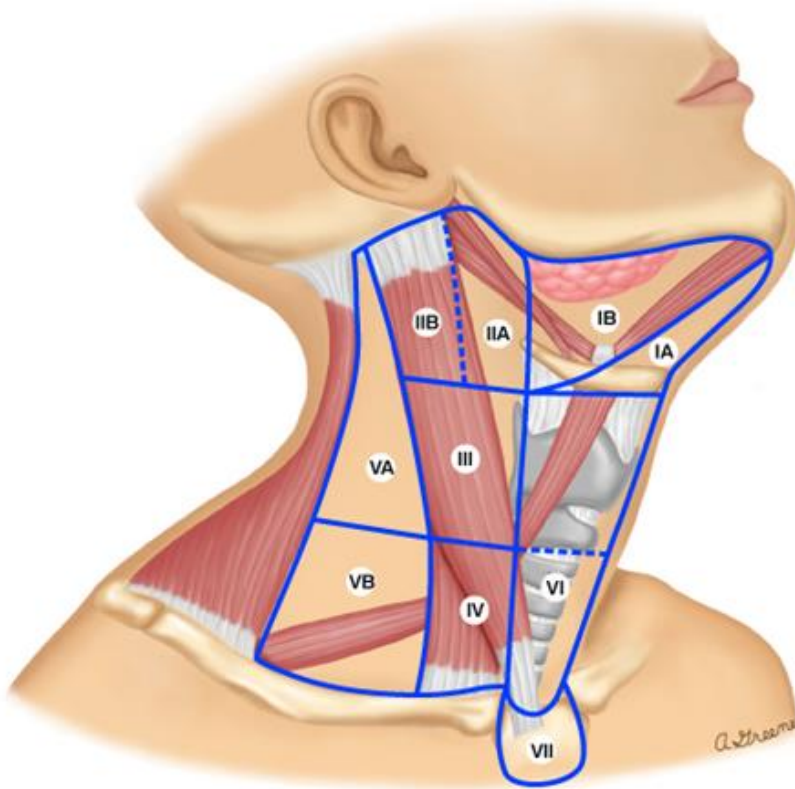
2.3.2. Lenfleri

Tiroid bezinin zengin bir lenfatik ağı vardır. Lenfatik drenaj subkapsüler bir plexus aracılığı ile parakapsüler bölgeye, pretrakeal alana, internal juguler ven ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. Boyun, lenfatik drenaj paternlerine göre bölmelere ayrılmıştır (Şekil 4). Santral bölge (seviye VI) tiroid bezi için primer lenfatik drenaj bölgesidir. Üstte hyoid kemik, altta suprasternal çentik, yanlarda karotis kılıfın çevrelediği bölge santral kompartmandır (18).

Tiroid kanserleri bu bölgelerden herhangi birine metastaz yapabilir. Santral bezlere metastaz olmaksızın lateral bezlere “skip” metastaz da görülebilmektedir.

Skip metastazı %14,8'e kadar raporlayan çalışmalar mevcuttur.(19)

Şekil 4. Boyundaki Lenf Bezi Bölgeleri



2.3.3. Sinirleri

Tiroid cerrahisinde süperior ve inferior (rekürren) laringeal sinirlerin tanımlanması ve korunması, yaralanma riskini azaltmak için önemlidir. Sağ RLS, sağ subklavian arterin vagusla çaprazladığı yerden çıkar ve sol RLS'e göre daha oblik seyreder. Sağ RLS'ler %0,5-%1 oranında non-rekürren olabilir. Sol RLS vagus sinirinin arkus aortayla kesiştiği yerde vagustan çıkar. Ligamentum arteriozum çevresinde bir daire çizer ve trakeaözefageal oluk boyunca boyunun yukarısına doğru ilerler. RLS seyri boyunca dallanabilir. Sinirlerin ve dallarının gözlenmesi için tiroid bezinin en lateral ve posterior bölümlerinin, Zuckerkandl tuberkülünün krikoid kartilaj düzeyinde havalandırılması gerekir. Bireylerin %25'inde sinirin dalları Berry ligamanının içerisinden transvers olarak, %75'inde ise ligamanın altından geçer. RLS ile Berry ligamanı arasındaki ilişki ile ilgili yayınlar mevcuttur. Uen ve ark.'larının 2006 yılında yaptığı çalışmada RLS'in ligamana yaklaşık 3 mm mesafede olduğunu bildirmiştir (20). RLS bazen ligamanı penetre edebilmekte olup penetrasyon oranını %50 civarında bildiren yayınlar mevcuttur (21). Bu sebepten dolayı özellikle bu lokalizasyonda sinir yaralanmaya daha açıktır. Siniri tanımlayıp seyrini dikkatle takip ederek tiroid cerrahisi sırasında RLS hasarı önlenabilir. RLS'in tanımlanamaması durumunda intraparenkimal diseksiyon veya subtotal eksizyon seçeneği değerlendirilebilir (22).

RLS'ler krikotiroid kasın arkasından girerek larinkste sonlanmakta olup krikotiroid kas dışındaki larinksin tüm intrinsik kaslarını innerve ederler. Sağ ve sol RLS'ler inferior tiroid arterle ilişkisine göre birçok varyasyona sahiptir (Şekil 5).

Şekil 5. RLS' in İnferior Tiroid Arterle Olan İlişkisi

Recurrent laryngeal nerve variants (RLN)	Right (percent)	Left (percent)
Anterior to inferior thyroid artery 	24.1	19.7
Posterior to inferior thyroid artery 	64.1	71.5
Between inferior thyroid artery branches 	7.6	5.4

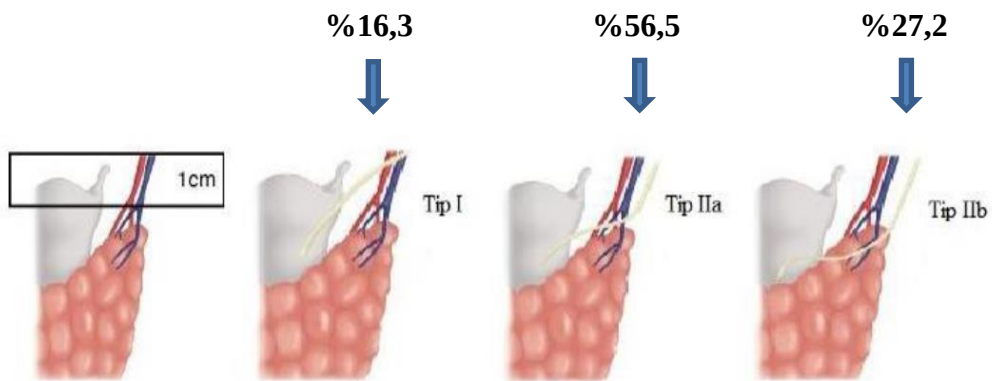
Tekrarlayan laringeal sinir ve cerrahi sırasında alt tiroid arter-anatomik varyasyonları. Makay O, Icoz G, Yılmaz M, et all. Langenbecks Arch Sur.g 2008;393 681.

Rekürren laringeal sinir yaralanmaları tek veya çift taraflı olabilmektedir. Tiroid cerrahisinde en sık görülen nörolojik hasar tek taraflı RLS yaralanmasıdır. Akut hasarda abdüksiyon ve addüksiyon kaybı ile beraber olan vokal kord gevşekliği, disfoniden efektif olmayan öksürük ve aspirasyonun eşlik ettiği paralitık afoniye kadar değişebilen bir klinik oluşabilir. Uzun dönemdeki etkisi ise vokal kordun median veya paramedian pozisyonundaki paralizisine bağlı olarak ortaya çıkan yetersiz glottik kapanma, halsiz ve zayıf tonda konuşma ya da nefes nefese kalma sesi ile seyreder. Bilateral hasar ise en korkulan komplikasyonların başında gelir. Acil geçici trakeostomi yapılması gereken olguların bir kısmında trakeostomi kalıcı

hale dahi gelebilmektedir. Genellikle ekstübasyon sonrası hemen oluşan akut solunum sıkıntısı ile karakterizedir.

Superior laryngeal sinir (SLS) kafa tabanındaki orijininden sonra vagustan ayrılır, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hyoid kemik hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal, duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, epiglot ve larinksin duyu innervasyonunu sağlar. Eksternal dal inferior faringeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve superior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer; bu dal krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar. Bu sinirin tiroid cerrahisi sırasında zarar görmesi nadirdir ancak zarar görmesi halinde hastada beslenme sırasında aspirasyona yol açabilir. Cernea ve ark. bu sinirin superior damarlarla ilişkisini tanımlamıştır (Şekil 6).

Şekil 6. SLS'in Superior Tiroid Arterle İlişkisi

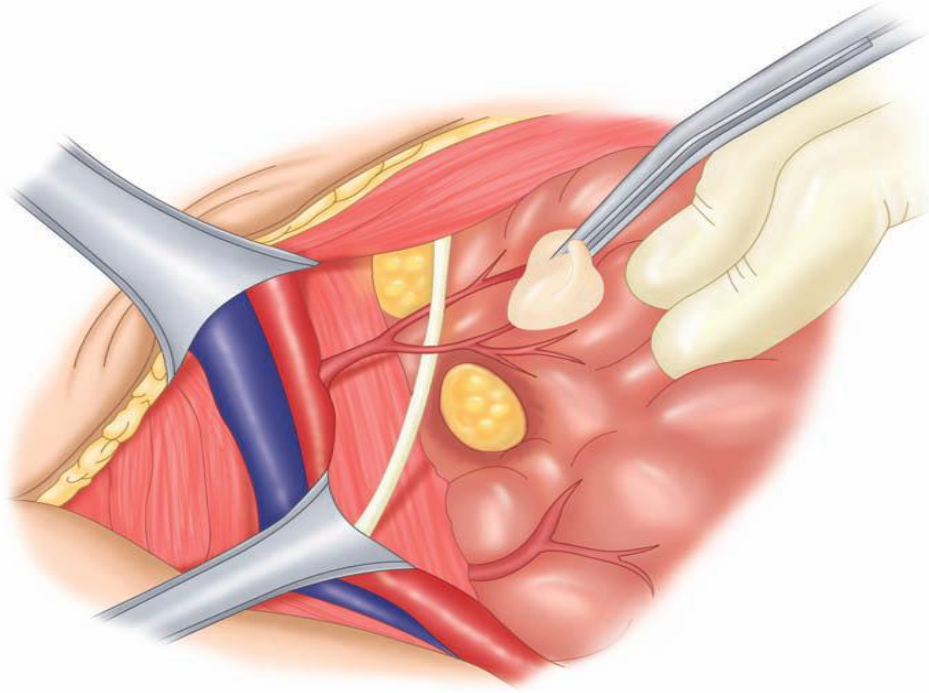


Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition

2.3.4. Paratiroid Anatomisi

Tiroid bezinin arka yüzünde bulunur. Sarı-kahverengi renkte, oval şekilli, yaklaşık 35 40 miligram ağırlığında ve genellikle 4 tanedir. Yapılan otopsi çalışmalarında 4 bez olma ihtimali %85 düzeyinde iken, 4'ten fazla paratiroid bezi olma ihtimali %13 olarak raporlanmıştır (23). Fazla olan bez ise en çok timusa yerleşiktir. Paratiroid bezleri inferior tiroid arterden beslenmesine rağmen üst paratiroid bezleri %20 oranda superior tiroid arterden beslenirler.

Şekil 7. Paratiroid Bezlerle RLS Komşuluğu



Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition

2.4. FİZYOLOJİ

Tiroid hormonları, bebeklerde ve yetişkinlerde metabolik aktivitenin, beyin ve somatik gelişiminin kritik belirleyicileridir. Tiroid hormonu biyosentezi ve salgılanması, dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklere karşı

çok hassas olan bir düzenleme mekanizması ile dar sınırlar içerisinde tutulmaktadır. Tiroid bezi foliküler hücrelerinde T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) hormonları salgılanır. Bu hormonlar protein yapımını hücre içinde bulunan nükleus aracılı protein yollarına bağlanarak regüle eder. Tiroid hormonları hipofiz bezinin ön lobundan salınan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından uyarılır. TSH; T3 ve T4 salınımını uyarırken, kanda T3 ve T4 hormonlarının artışı TSH salgısını azaltır (negatif feedback). Hipotalamustan salgılanan Tirotropin Relasing Hormon (TRH) ise TSH salınımını düzenler. T4'ün üretim hızı günde 80 ile 100 mcg (100 ile 130 nmol) arasında olup, tamamı tiroidde üretilir (9). T4'ün ekstratiroidal havuzu, çoğu hücre dışı olan 800 ile 1000 mcg'lik (1000 ile 1300 nmol) kısmı içerir. T4 günde yaklaşık %10 oranında azalır ve %80'i deiyonize edilir. Deiyonize edilenlerin %40'ı T3'ü oluştururken, %40'ı ters T3 oluşturur (rT3). Kalanı ise glukuronid ve sülfat ile konjüge edilir ve tetraiodotiroasetik asit (tetrac) oluşturmak için dikarboksilatlanır. T3'ün yaklaşık %80'i, T4'ün ekstratiroid deiodinasyonu ile oluşurken geri kalanı ise tiroid bezi içerisinde üretilir (24). Toplam üretim hızı günde 30 ila 40 mcg'dir (45 ila 60 nmol). Ekstratiroidal T3 havuzu, çoğu hücre içi olan yaklaşık 50 mcg'lik kısmı (75 nmol) içerir.

2.5. 2.5.TİROİD BEZİNİN BENİGN HASTALIKLARI

2.5.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır. Nadiren hipotalamo-hipofizer-tiroid eksenindeki herhangi bir bozukluktan kaynaklanabileceği gibi olguların yaklaşık %99'u tiroid bezinden yetersiz hormon salınımı sonucu

oluşan primer hipotiroididir. Hipotiroidizm semptomları tablonun hipotalamik-hipofiz aks bozukluğundan ya da primer tiroid hastalığından kaynaklanmasından bağımsız olarak, tiroid hormon eksikliği seviyesi ve eksikliğin ortaya çıkış hızına bağlı olarak değişir. Hipotiroidi genellikle tiroid bezindeki üretim azlığından kaynaklanmakla birlikte nadir olarak periferdeki aktivite yeterizliğinden de kaynaklanabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidinin en sık sebebi yetersiz iyot alımıyken, gelişmiş ülkelerde en sık nedenler hashimoto tiroiditi, aşırı radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi sonrası oluşan edinsel hipotiroididir. Tedavide temel yaklaşım T4 replasmanıdır.

2.5.2. Tiroiditler

2.5.2.1. Akut Süpüratif Tiroidit

Genellikle üst solunum yollarının şiddetli piyogenik enfeksiyonlarından sonra meydana gelen ve nadir görülen bir tiroidit tipidir. Tek taraflı ve şiddetli ağrı görülür. Abse drenajı ve antibiyoterapi ile tedavi edilir (25).

2.5.2.2. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Tiroidin en sık görülen inflamatuvar hastalığı ve batı toplumlarında hipotiroidizmin en sık sebebidir. Otoimmün bir hastalık olmasıyla birlikte malignite şüphesi, bası semptomları, kozmetik nedenler cerrahi endikasyonları oluşturur. Hashimoto hastalarında lenfoma gelişimi normal popülasyona göre 60-80 kat fazladır. Klinikte TSH yüksekliği görülebilirken, Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) %95, Anti-Tiroglobulin (Anti-Tg) %60 oranında yüksektir(17).

2.5.2.3. Subakut Tiroidit

Kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmekte olup ortalama görülme yaşı 40'tır. Esas nedeni bilinmemekle beraber viral ya da otoimmün kökenli olabileceği düşünülmektedir. Boyunda diffüz bir şişlik ve sonrasında ani başlayan ağrı ile ortaya çıkar. Ateş, kilo kaybı ve ağır halsizlik gibi semptomlar görülebilir. İİAB'de yabancı cisim tipinde dev hücreler görülmesi bu hastalık için tanı koydurucudur. Tedavi yaklaşımının temelini steroidler ve adrenokortikotropik hormon oluşturur (25).

2.5.2.4. Riedel Tiroiditi (İnvaziv Fibröz Tiroidit)

Riedel tiroiditi nadir görülen ve tiroidin tümünü tutan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyoloji bilinmemektedir. Otoimmün veya eşlik eden başka bir primer fibrotik sendromun komponenti olabilir. Tipik olarak tiroid bezi çok serttir. Trakea, özofagus ve RLS'e baskıya bağlı olarak ilerleyen hava yolu obstrüksiyonu ve/veya disfaji gelişebilir. Tiroid hormon replasman tedavisi efektif bir tedavi yaklaşımıdır. Trakeal ve özofageal obstrüksiyon varsa belirtileri gidermek adına cerrahi müdahale gerekebilir (25).

2.5.3. Hipertiroidizm

2.5.3.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı ya da diffüz toksik guatr, en sık rastlanan tirotoksikoz tipidir. Hastaların çoğu 20-40 yaş arası kadınlardır. Graves hastalığı, tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı, tiroidi uyaran antikor ve immunglobülinlerin olduğu bir otoimmün tablodur. Antikor bağlanması reseptörleri

uyararak klinik tabloyu ortaya çıkaran tiroid hormon salınımını gerçekleştirir (26). Graves hastalığının klasik triadı; tirotoksikoz, guatr ve oftalmopati'dir. Bu bulgular tek başına veya birlikte olabilir. Guatr, genelde diffüz, büyük ve düzgündür. Onikoliz veya tiroid akropatisi, saç dökülmesi, pretibial miksödem ve jinekomasti görülebilir. Egzoftalmi, tirotoksikozla birlikte ya da tirotoksikoz olmaksızın tek başına görülebilir (26). Hastalardaki egzoftalmusun nedenin orbita arkasındaki yağlı fibröz dokunun uyarılmasına bağlı olarak gözün dışa doğru itilmesi olduğu düşünülmektedir. Graves hastalığında üç tedavi seçeneği vardır; medikal tedavi, I-131 tedavisi ve cerrahi tedavi. Medikal tedavi temelde iki amaçla kullanılmaktadır; hastalığı kesin tedavi etmek ya da hastaları cerrahiye hazırlamak. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar propiltiourasil, metimazol ve karbimazoldur. Teorik olarak 30 yaşın üstünde olan ve kontrendikasyon taşımayan tüm hastalarda I-131 tedavisi ilk seçenek olabilir. Graves hastalığında cerrahi tedavi şu durumlarda tercih edilmelidir (26, 27):

- Medikal tedaviye bağlı komplikasyon gelişmesi,
- Medikal tedaviye yetersiz yanıt,
- Medikal tedaviden sonra rekürrens olması,
- I-131 tedavisinde kontrendikasyon olması,
- Graves hastalığı ile beraber soğuk nodül varlığı,
- Graves hastalığı ile beraber kanıtlanmış kanser varlığı veya kanser şüphesi

2.5.3.2. Toksik Nodüler ve Toksik Multinodüler Guatr

Toksik Nodüler Guatr (TNG) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) tiroid bezi içinde otonom fonksiyon kazanan nodül ya da nodüllerin yer aldığı tiroid bezi

patolojilerine verilen isimlerdir. Nodül tek olduğunda toksik adenom ya da Plummer Hastalığı olarak da adlandırılır. Graves Hastalığı'ndan sonra hipertiroidinin en sık ikinci sebebini oluştururlar. Altta yatan patoloji TSH'dan bağımsız olarak gelişen tiroid hormon düzeylerindeki artıştır. Kliniği daha hafif olup görülme yaşı Graves Hastalığı'na göre daha geçtir. Hipertiroidili bir hastada USG'de nodül saptanması halinde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tiroid sintigrafisinde nodül veya nodüllerde artmış aktivite tutulumu yanında kalan bezde azalmış aktivite izlenir. TMNG hastalarında otonom nodüllerin yanında sintigrafide tutulum olmayan soğuk nodüllerin de olabileceği unutulmamalıdır. Tedavide; antitiroid ilaç tedavisi, ablasyon tedavileri (mikrodalga ablasyon, alkol ablasyon, RAI) ya da cerrahi seçenekler arasındadır. Ablatif tedavi uygulamadan önce nodüllerin malign olmadığı İİAB ile kanıtlanmalıdır. Antitiroid ilaçlar belirtileri kontrol edebilse de relaps sık görülür. Radyoaktif iyot tedavisi ise Graves Hastalığı'ndaki kadar etkili değildir (28). Karşı lobda nodül yoksa tedavide ipsilateral lobektomi yeterli iken TMNG'da yaklaşım bilateral tiroidektomidir.

2.5.4. Non Toksik Guatr

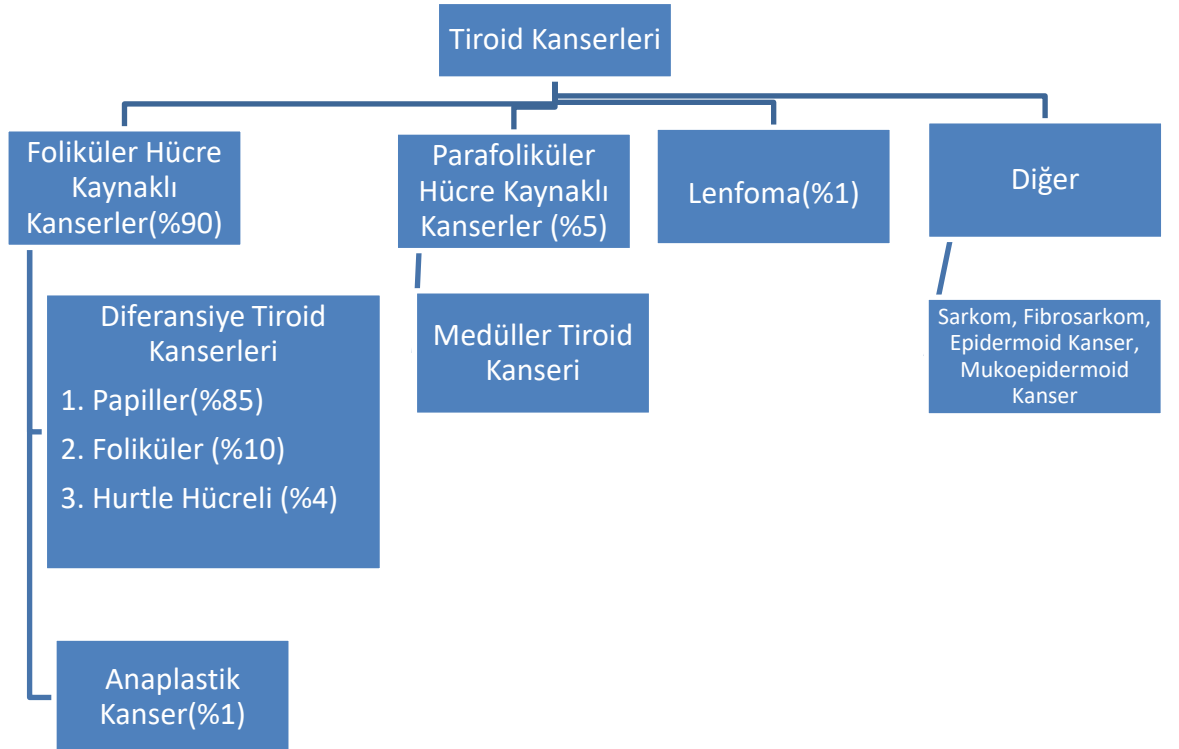
2.5.4.1. Multinoduler Guatr

Diffüz ve heterojen büyümüş tiroid bezi multinodüler guatr (MNG) olarak tanımlanır. MNG'nin sebebi genellikle iyot eksikliğidir. Başlangıçta hastalar ötiroiddir ancak tiroid bezi büyüdükçe tiroid hormonlarında artış görülebilir. Ultrasonografide heterojen yapıda, boyutları artmış tiroid dokusu ve nodül formasyonları izlenir. MNG'de karsinom insidansı %5-10 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle klinik ya da radyolojik olarak şüpheli görülen lezyonlardan İİAB yapılmalıdır (16).

2.6. TİROİD KANSERİ

Normal tiroid dokusu histolojik olarak foliküler ve parafoliküler C hücreleri olmak üzere iki temel hücre tipinden oluşur. İyi diferansiye tiroid kanserleri veya anaplastik kanserler foliküler hücrelerden kaynaklanırken medüller tiroid kanserleri kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden meydana gelir. Nadir görülen tiroid bezinin lenfoma veya sarkomları ise immün ve stromal hücrelerden kaynaklanır (29).

Tablo 1. Tiroid Karsinomları Tipleri



Tüm tiroid kanseri tiplerinde son 30 yılda artış olduğu görülmektedir. Bu artışın nedeni incelendiğinde iyonizan radyasyon maruziyetinin artması ve histolojik tanı ölçütlerindeki gelişmeler başlıca sebepler gibi görünse de esas neden boyun USG'nin kullanma sıklığındaki artıştır. USG'nin yaygınlaşması asemptomatik tiroid kanserlerinin daha sık saptanması ile sonuçlanmıştır (30).

Güncel olarak bakıldığında kadınlarda görülme sıklığı en hızlı artan kanser türü olarak da karşımıza çıkmaktadır. İnsidanstaki bu artışa rağmen son 30 yılda tiroid kanserine bağlı ölüm oranlarının düşüşte olması çarpıcıdır (31). Tiroid kanserleri kadınlarda daha sık görülmesine rağmen erkeklerde ölüm oranı yaklaşık iki kat daha fazladır. Buna neden olarak erkek cinsiyette başvurunun daha geç olması, dolayısıyla da daha ileri evrede tümör saptanması gösterilmiştir. Leenardt ve ark.'nın Fransa'da yaptığı bir çalışmada tiroid nodülünün değerlendirilmesi için hastaneye başvurma eğiliminin erkeklere kıyasla kadınlarda çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Benzer şekilde Pinn ve ark.'nın yaptığı çalışma bu duruma gerekçe olarak tiroid hastalıklarının kadınlarda daha sık görülmesi ve kadınların sağlık sisteminden daha çok faydalanma eğiliminde olmasını göstermiştir (31).

Sekonder (metastatik) tiroid kanserler klinikte nadir görülmekle birlikte başka nedenlerle ölen hastaların otopsilerinde %3-20 oranında saptanmaktadır. Tiroide en sık metastaz yaptığı saptanan maligniteler arasında böbrek, meme, akciğer ve gastrointestinal sistem kanserleri yer alır (33).

Tiroid kanseri sınıflamasında yaygın kullanılan yöntem tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve uzak metastazı (M) baz alan TNM sınıflamasıdır. Bununla birlikte yaş, grade, yayılım, boyut ve metastaz gibi ölçütleri kapsayan AGES ve AMES gibi prognostik indeks skalaları da tanımlanmıştır (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Tiroid Kanseri TNM Sınıflamas

Primer Tumor (T)

Tx: Primer tumor değerlendirilemiyor

T0: Primer tumöre ait kanıt yok

T1: Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tumor

T1a: Tiroid ile sınırlı 1 cm ve altı tumor

T1b: Tiroid ile sınırlı 1 cm üstü, 2 cm ve altı tumor

T2: Tiroid ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tumor

T3: Tiroid ile sınırlı 4 cm ve üzeri tumor veya minimal tiroid dışı yayılım (sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya)

T4: Majör boyun yapılarına gross ekstratiroidal yayılım vardır. Tüm anaplastik tumorler T4 olarak kabul edilir

T4a: Herhangi bir boyuttaki tumorün tiroid kapsül dışına çıkararak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özofagusa veya rekürren larengeal sinire yayılım

T4b: Tumorün prevertebral fasyaya yayılımı, karotid arter/mediastinal damarları kapaması

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok

N1: Bölgesel lenf nodlarında metastaz var

N1a: Level VI'da metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delfian lenf nodları)

N1b: Unilateral, bilateral, kontralateral servikal (I, II, III, IV veya V.bölgeler) veya retrofarengeal veya üst mediastinal (VII.bölge) lenf nodlarına metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 3. AGESve AMES'e Göre Hastaların Prognostik Risk Faktörleri

	Düşük Risk	Yüksek Risk
Yaş	<40	>40
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yayılım	Tiroid dışı yayılım yok	Kapsül invazyon/tiroid dışı yayılım
Metastaz	Yok	Bölgesel/uzak
Tumor apı	<2cm	>2cm
Grade	İyi diferansiye	Kötü diferansiye

ATA (American Thyroid Association), 1996 yılında hazırlanan “Tiroid Nodülü ve Diferansiye Tiroid Kanseri olan Hastalar için Tedavi Rehberi” dışında ilk kılavuzunu 2006 yılında yayınlamış olup belli aralıklar ile güncellemektedir. Tiroid hastalıklarına yönelik tarama, tanı ve tedavi süreçlerini belirli bir algoritma çerçevesinde tariflemesi nedeni ile klinik pratikte değerli bir kılavuzdur. Son güncellemesi yapılan ATA kılavuzuna göre nüks riskini değerlendirmek için üç seviyeli sınıflandırma kullanılabilir (34).

Düşük Riskli Hastalar

- Lokal ya da uzak metastaz yok
- Tümör makroskopik olarak tam çıkarılmış
- Çevre dokuda tümör invazyonu yok
- Tümör kötü prognoz işareti olan histolojik alt gruplardan (yüksek silindirik hücreli, insüler, kolumnar hücreli, solid, az diferansiye) değil ve vasküler invazyon yok
- Cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağında tutulum yok

Orta Riskli Hastalar

- İlk cerrahide tiroid dışı yumuşak dokulara mikroskopik invazyon varlığı
- Servikal lenf nodu metastazı veya remnant ablasyonu amacı ile verilen radyoaktif iyot sonrası yapılan taramada tiroid yatağında tutulum
- Kötü prognoz işareti olan histolojiye sahip tümörler ya da vasküler invazyon varlığı

Yüksek Riskli Hastalar

- Makroskopik tümör invazyonu
- Tümör rezeksiyonunun inkomplet olması
- Uzak metastaz

- Tiroglobülin düzeylerinin, tedavi dozunda radyoaktif iyot verilmesi sonrasında tespit edilen tutuluma göre beklenmedik şekilde yüksek bulunması

2.6.1. Papiller Karsinom

Tüm tiroid karsinomları içerisinde %80–90 sıklıkla en sık rastlanan tiptir. 20-40 yaş arasında ve kadınlarda daha sık izlenir. Tiroid karsinomları içinde en iyi seyirli diferansiye tiroid karsinomudur. Hastalar genelde asemptomatik olup boyunda yavaş büyüyen, ağrısız kitle ile de başvurabilirler. İleri evrelerde dispne, disfoni, disfaji, ses kısıklığı gibi semptomlar görülebilir. Bu semptomlar genelde trakea basısına ya da RLS basısına sekonder gelişmektedir.

Tiroid karsinomlarında tanı şüpheli nodülden alınan tiroid İİAB ile konulur. Kanser tanısı konulduktan sonra detaylı bir boyun USG'si yapılmalı, karşı tiroid lobu ve boyundaki lenf nodları malignite açısından değerlendirilmelidir. Tanı anında uzak metastaz düşük oranda da olsa görülebilir. PTK genellikle lenfatik yolla yayılmasına rağmen düşük oranda hematojen yayılım da görülebilmektedir. En sık uzak metastaz bölgesi akciğerler olup bunu sırasıyla kemik, karaciğer ve beyin takip eder.

Histopatolojik incelemede tanı hücrelerde papiller yapı, psammoma cisimciklerinin olması, çekirdeklerinin şeffaf görünümlü ve ince kromatinli (Buzlu cam görünümü - Orphan Annie nükleusu) olması ile konulur. Papiller yapılar, vasküler-stromal iskelet ve onların etrafında dizilmiş karakteristik hücrelerden oluşmaktadır (35).

Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkileyen Faktörler

1. Tümöre Ait Faktörler

a. Tümör Çapı

PTK'da mortalite ve nüks oranı tümör çapıyla yakından ilişkili ve doğru orantılıdır (16). Tümör çapı 1,5 cm' den büyük olanların 30 yıllık süreçteki nüks oranları, daha küçük tümörlere göre 3 kat daha fazladır. Yine 30 yıllık kansere spesifik mortalite; çapı 1,5 cm'nin altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm'nin üzerindeki tümörlerde %7 olarak saptanmıştır (36).

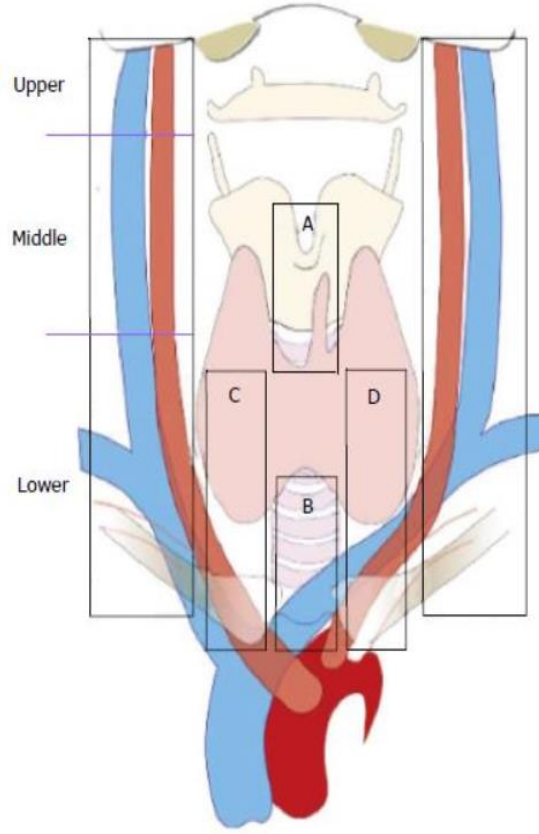
b. Histolojik Alt Tip

PTK'nın en sık görülen histolojik alt tipi klasik varyanttır. Bunun dışında foliküler, yüksek silendirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, onkositik, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip gibi alt grupları mevcuttur. PTK'nın klasik tipi dışında en sık görülen alt tipi foliküler varyant papiller kanser olup tipik olan çekirdek özelliklerini göstermekle beraber (buzlu cam görünümü, büyük, soluk, düzensiz sınırlı, psödoinklüzyonlar, oluklar, psammoma cisimcikleri) klasik papiller yapılardan çok mikrofoliküler yapılar baskındır. Histolojik görüntüsü farklı olmasına rağmen klinik seyri klasik tip ile benzerdir (37).

c. Lenf Nodu Metastazı

PTK'da servikal lenf nodu metastazı kötü prognoz ve yüksek lokorejyonel nüks açısından anlamlıdır (38). Lenf nodu metastazıyla primer tümör boyutu ve multisentrisite arasında sıkı bir ilişki söz konusu olup tümörün agresif bir davranış paterni sergileyeceğinin habercisidir. Ayrıca servikal lenf nodu metastazı olması lokal rekürrens için artmış bir risk faktörüdür. Bilateral servikal lenf nodu metastazı, lenf nodunun kapsülünü aşp çevre dokuya invaze olması, mediastinal lenf nodu metastazı kanser ile ilişkili mortaliteyi artırır (39).

Şekil 8. Santral Boyun Bölgesindeki Lenf Nodları (A:Prelaryngeal, C/D: Sağ ve sol Pretrakeal B:Paratrakeal)



Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition

d. Tiroid Dışı Yayılım

PTK'lı hastalarda prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biri de tümörün tiroid dışındaki çevre dokuda makroskopik invazyon olmasıdır. Tiroid dışı makroskopik invazyon olan hastalarda lokal nüks oranı %48 iken, invazyon olmayanlarda %9'dur. Bunun dışında mortalite oranında da (%71 vs %13) anlamlı olarak fark görülmektedir (40). Ayrıca PTK'da tiroid dışı tümör invazyonu olması lokorejyonel nüksü anlamlı bir şekilde artırmaktadır (38).

2. Hastaya ait Faktörler

a. Yaş

Yaş, en önemli prognostik faktörlerden birisidir. 45 yaşın altında prognoz daha iyiyken, 45 yaş üstünde prognoz daha kötü seyreder.

b. Cinsiyet

Erkeklerde kadınlar ile karşılaştırıldığında mortalite ve rekürrens daha yüksektir. Erkeklerde 30 yıllık kanser ile ilişkili mortalite araştırıldığında kadınların iki katı olarak bulunmuş ve bunun sonucunda cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (39).

Papiller Tiroid Karsinomun Alt Tipleri

Tüm PTK'larının yaklaşık % 60'ını klasik tip, geri kalanını ise diğer alt tipleri oluşturur. PTK'nın varyantları prognoz olarak birbirinden farklılıklar gösterir.

1. Papiller Mikrokarsinoma: Çapı 10 mm'den küçük olan PTK, mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılan papiller mikrokarsinomlu hastaların %37-64'ünde mikrometastaz saptanmaktadır (38). Başka bir çalışmada mikropapiller tiroid karsinomu sebebiyle opere edilen hastaların %41,3'ünde lenfositik tiroidit görülürken, %23,2 hastada SLNM bulunmuştur (41). Cerrahi yaklaşım seçimi tümör ve hasta bağımlı değişkenler doğrultusunda belirlenir. Prognozu iyidir (42).

2. Folliküler Varyant: Histopatolojik olarak 2. en sık görülen alt tiptir. Folliküler karsinoma benzemesine rağmen tipik nükleus özelliklerinden dolayı papiller karsinom içerisinde sınıflandırılmıştır. Olguların çoğu infiltratif formdadır ancak bazıları kapsüllü olabilir. Çalışmalarda son yıllarda klasik tip papiller karsinom insidansı azalırken folliküler varyantın insidansındaki artış dikkati çekmektedir (43).

3. Enkapsüle Tip: PTK'nın büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık % 10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip PTK'nın klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi prognozludur (42).

2.6.2. Foliküler Tiroid Karsinomu

Tiroid kanserleri arasında %10-15 oranında ve ikinci sıklıkta görülür. Kadınlarda 3 kat daha fazla gözlenir ve görülme yaşı 50'dir. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde görülür. Lenfatik yayılım %10'dan daha azdır. Genellikle hematojen yolla yayılım izlenir. En sık uzak metastaz yaptığı organlar kemik ve akciğerdir (16).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile vasküler invazyon ya da kapsül invazyonu gösterilemeyeceği için foliküler tiroid karsinomu (FTK) tanısı koymak mümkün değildir. İİAB ile foliküler neoplazi tanısı konulan hastaların %80'i foliküler adenom ve %20'si foliküler kanserdir. Total tiroidektomi TİİAB'de atipi izlenen hastalarda, ailede tiroid kanser öyküsü bulunun hastalarda veya radyasyon maruziyeti olan hastalarda uygulanmalıdır. Tiroidektomi sonrasında RAI ablasyon tedavisi de önerilmektedir. FTK'da lenfatik yayılım sıklığı az olduğu için rutin santral boyun diseksiyonu tartışmalıdır. Mortalitesi 10 yılda %15, 20 yılda %30'dur (16).

2.6.3. Hurthle Hücreli Karsinom

Hurtle hücreli karsinom tüm tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Bu kanser tipi de foliküler kanser gibi damar ve kapsül invazyonu ile karakterize olduğu için İİAB ile tanı konulamaz. İİAB sonucu hurtle hücreli neoplazi olarak değerlendirilen hastalar tiroidektomi sonrası parafin kesit incelemesi sonucunda tanı alabilirler.

Tümör, tiroid bezinin oksifilik hücrelerinden köken alan, mitokondriler ile dolu, eozinofilik hücre tabakaları içerir. Hurtle hücreli tümörler %30 oranında

multifokal veya bilateral olmaları, RAI tutmamaları, %25 oranında bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmaları, uzak bölgelere daha sık metastaz potansiyelleri ve 10 yılda %20’lik mortalite oranına sahip olmaları ile foliküler karsinomlardan ayrılır. Hurtle hücreli neoplazilerde tek taraflı lobektomi ve isthmektomi yeterlidir. Kesin parafin kesitlerde invazyon bulgusu var ise total tiroidektomiye tamamlanmalıdır (16).

Peroperatif frozen incelemesi veya İİAB ile tümörün iyi ya da kötü huylu olduğunun yeterince tanımlanamadığı durumlarda doğru cerrahi strateji için hastanın yaşı ve tümör çapı dikkate alınabilir (44).

2.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroid glandının kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri (MTK), tüm tiroid kanserlerinin %4-5’ini oluşturur. 50-60 yaş aralığında daha sık görülür. Ailevi ve sporadik olmak üzere iki ana tipi vardır. Sporadik MTK olguları genellikle 40 yaşın üzerindedir ve sporadik vakalar için kadın/erkek oranı 1,4/1 şeklindedir. Familial formlara ise genelde çok daha genç yaşlarda hatta bebeklik çağında tanı konulabilmektedir.

Ultrasonografide MTK için özgül bir bulgu yoktur. Genellikle hipoekoik solid, bazen parsiyel kalsifiye tiroid nodülleri olarak izlenirler. Nodül RAI tutmaz, soğuk nodüldür. Tanıda tiroid İİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Ancak diferansiye tiroid karsinomları kadar güvenilir değildir. Sitolojik değerlendirmede MTK çok farklı görünümlere sahip olabilir. Ayrıca diyare, Cushing Sendromu, depresyon gibi uzak metastazlara ait klinik belirtiler görülebilir. Takip ve tanıda kalsitonin, kalsiyum, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve 24 saatlik idrarda

metanefrin ölçümleri kullanılır. Tedavide kaçınılmaz olan total tiroidektomidir. Sporadik MTK'da total tiroidektomi ve SLND yapılmalıdır (34).

2.6.5. Anaplastik Kanserler

Anaplastik Tiroid Kanserleri genellikle 60 yaşından büyük hastalarda görülür. Tüm tiroid kanserlerinin % 2-5'ni oluşturmaktadır. İnsidans kadınlarda erkeklere oranla hafifçe daha fazladır. Hızlı büyüyen boyunda kitle ve çevre yapılara lokal invazyon klinik bulguları ile başvururlar. Seste kabalaşma, stridor ve ilerleyen disfaji görülebilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır ve akciğer metastazları tanı anında hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur (34). Ortalama sağ kalım süresi 7,2 ay olmasına rağmen 36 ay lokal rekürensiz sağ kalımı olan olgular da bildirilmiştir (45).

2.7. TANI YÖNTEMLERİ

2.7.1. Biyokimyasal Yöntemler

2.7.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezinin hormonal aktivitesini belirlemede kullanılan testlerdir. Plazmadaki total hormon düzeyini etkileyen birçok faktör olması sebebiyle, serbest hormon düzeyleri bezin fonksiyonunu gösteren en önemli parametredir.

2.7.1.1.1. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)

Tiroid hormonlarının salgılanması hipofiz bezinde üretilen TSH tarafından düzenlenir. TSH salgısı da tiroid hormonları tarafından negatif feedback ile kontrol edilir. Özellikle sT4 düzeyindeki değişimler TSH'ın artmasına veya azalmasına neden olur. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin

laboratuvar testi serum TSH'dır. Eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa TSH ve sT4, eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir.

2.7.1.1.2. Serbest Tiroksin (sT4):

Proteinlere bağlı olmayan T4, hücre içine girerek 5' deiyodinaz enzimi yardımıyla T3'e dönüşür ve hücrenel aktiviteyi oluşturur. Hiçbir test serbest T4'ü doğrudan ölçemez çünkü serbest hormon toplam T4'ün sadece yüzde 0.03'ünü temsil eder.

2.7.1.1.3 Serbest triiyodotironin (sT3):

Hücrelerde etkin olan tiroid hormondur. Bu nedenle klinik pratikte sık kullanılan değerli bir testtir.

2.7.1.2. Tiroid Otoantikörleri

Anti-Tiroglobulin(Anti TG) ve anti-Tiroid peroksidaz(Anti TPO) antikorudur. Tiroid fonksiyonları hakkında bilgi vermez. Genellikle otoimmün tiroiditle ilişkilidir. Graves, multinodüler guatr ve bazen de tiroid kanserlerinde artabilir.

2.7.2. Radyolojik Yöntemler

2.7.2.1. 2.7.2.1.Direkt Grafi

Direkt grafi tiroid değerlendirmesinde çok sık kullanılmayan bir yöntem olmamasına rağmen büyük ve retrosternal yerleşimli tiroid dokusu bulunan hastalarda direkt grafi bulgusu görülebilir. Ek olarak trakeal deviasyon açısından yol gösterici olabilir.

2.7.2.2. Ultrasonografi

İnvaziv olmayan, taşınabilir, radyasyon maruziyeti içermeyen fakat kullanılan cihazın özelliklerine ve yapan kişinin deneyimine göre değişkenlik gösterebilen bir görüntüleme yöntemidir. USG tiroid bezinin boyutları, parankim özellikleri ve volümü hakkında bilgi verirken tiroid bezindeki büyümenin sebebini, nodüllerin sayıları, boyutlarını ve eko özelliklerini, çevre dokularla olan ilişkiyi ve boyun lenf nodlarının durumu hakkında da etkin değerlendirme olanağı sağlar. USG'de tespit edilen nodüller eko yapısına göre solid, kistik ve mikst yapıda olarak üçe ayrılır. Parankim ekosundan daha yüksek ekoda olan nodüller hiperokoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, parankimle aynı ekoda olan nodüller izoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler (46). Tiroid kanseri için patognomonik bir ultrasonografik bulgu yoktur. Vasküler invazyonun USG ile kanıtı malignitenin en güvenilir prediktörü olabilir, ancak nadiren tanımlanabilir. Kanserleri tanımlamak için değerlendirilen nodüllerin özellikleri arasında ekonun yoğunluğu, nodülün sınırının keskinliği, "halo" kalsifikasyonu, artmış vaskülarite, şekil ve boyut özellikleri kullanılmaktadır (47,48).

2.7.2.3. Renkli Doppler Ultrasonografi

Tiroid parankimi içinde vaskülarizasyon değerlendirilir. Bu vaskülarite paterni malign-benign ayrımında yardımcı olabilir. Benign ve neoplastik nodüllerde anjiogenezin farklı olması nedeni ile nodül kanlama tipinin de farklı olduğu düşünülmektedir. Benign lezyonlarda daha çok periferel kanlanma, malign lezyonlarda ise daha çok santral ve intranodüler kanlanma deseni izlenmektedir (49).

2.7.2.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT tiroidin çevre yapılarla olan ilişkisini, retrosternal guatrları ve konjential anomalileri göstermede kullanılan yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Trakea çapının tam olarak ölçülebilmesine olanak sağlar.

2.7.2.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Lokal ileri tiroid kanserlerinde çevre dokulara olan lokal invazyonu göstermek için kullanılır. Boyunda lenf nodlarının tutulumu hakkında da fayda sağlayabilmektedir.

2.7.2.6. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid bezinin fonksiyonu ve yapısal özellikleri hakkında özellikle hipertiroidili hastalarda önemli bilgiler verir. En sık kullanılan radyoaktif maddeler İyot-123 (I-123), İyot-131 (I-131) ve Teknesyum-99 (Tc-99)'dur.

Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen radyoaktif izotop tiroid parankiminde homojen bir dağılım gösterir. Tiroid parankimi içerisindeki odak radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa soğuk nodül, radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusuyla aynı düzeyde tutuyorsa ılık nodül ve radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa sıcak nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Tüm nodüllerin %85'i soğuktur olup malignite riski diğer nodüllere göre daha yüksektir.

Geçmişte klinik olarak saptanan tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sintigrafi ilk basamakta kullanılmıştır. Ancak güncel yaklaşımda ilk basamak tanı yöntemi olarak USG ve USG eşliğinde İİAB standart hale gelmiştir. Günümüzde sintigrafinin kullanımı nerdeyse tamamen diferansiye tiroid kanseri hastalarında

cerrahi sonrası rezidü ya da metastazı gösterme amacı ile sınırlı olan tarama sintigrafisi haline gelmiştir (50)

2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Tiroid nodüllerindeki kanser riskini değerlendirmede günümüzde kullanılan en önemli tanı aracı İİAB'dir. Minimal invaziv, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntemdir (51, 52). USG eşliğinde uygulanan İİAB'nin duyarlılık ve özgüllüğü palpasyon rehberliğinde yapılana göre anlamlı olarak daha yüksektir. USG eşliğinde İİAB özellikle solid kısımdan örnekleme yapılmasını gerektiren solid-kistik komponentli nodüllerde ve palpe edilemeyen küçük veya derin yerleşimli nodüllerde palpasyon eşliğindeki biyopsiye belirgin üstünlük sağlar. MNG'de sadece en büyük olan nodülden İİAB yapmak %15 ile %50 arasında değişen oranlarda diğer nodüllerde mevcut olan kanserin atlanması anlamı taşır. Bu nedenle şüpheli sonografik bulguları olan tüm nodüllerden İİAB yapılması gerektiği, özellikle 4 ve üzeri nodülü olan hastalarda kanser tanısının atlanmaması için en az 4 nodülden İİAB yapılması gerektiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur (53). İİAB sitolojisinin değerlendirilmesinde 2007'den itibaren Bethesda Sınıflandırılması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre İİAB sitoloji sonuçları 6 başlık altında tanımlanır (Tablo 4).

İİAB sonucu yetersiz veya nondiagnostik ise İİAB tekrarlanmalıdır. İİAB tekrarlandığında bu nodüllerin %1-4'ünde kanser saptanabilmektedir.

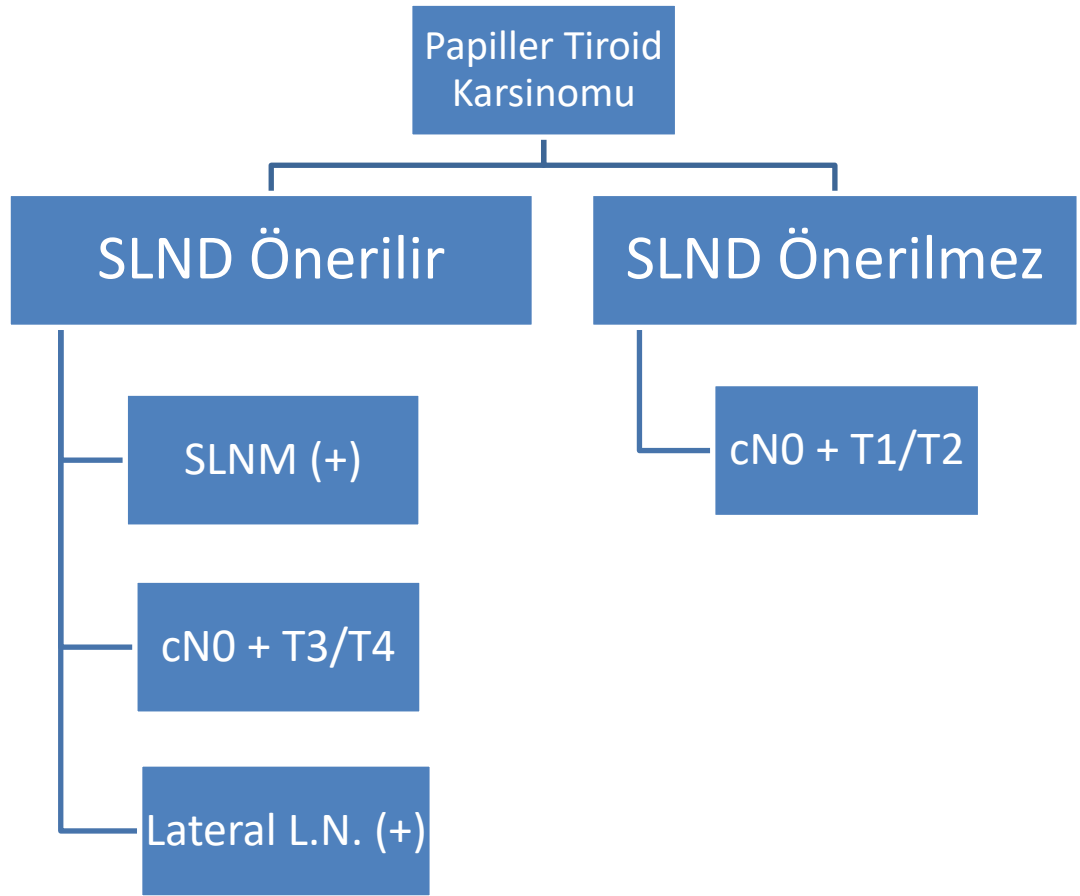
Tablo 4. Bethesda Sınıflaması

Diagnostik Kategori	Malignite Riski (%)	Yönetim
Nondiagnostik veya yetersiz	1-4	USG eşliğinde İİAB tekrarı
Selim	0-3	Klinik takip
Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon	~5-15	İİAB tekrarı
Foliküler neoplazi veya şüphesi	15-30	Lobektomi
Şüpheli malign	60-75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi

Papiller tiroid karsinomalı hastalarda yapılacak cerrahi tipi ve SLND gereksinimine dair saptanmış kriterler (34):

- Tümörü > 4 cm olan veya ekstratiroidal uzanımı olan (klinik T4) veya lenf nodlarına aşikâr metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda total tiroidektomi yapılmalıdır, ayrıca SLND gereklidir.
- Tümörü > 1 cm ve < 4cm olup ekstratiroidal uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda total tiroidektomi yapılmalıdır.
- Tümörü <1cm olan, tek odaklı tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda; baş boyun radyoterapi öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lenf nodunun alınması için net bir endikasyon yoksa lobektomi önerilir.

Tablo 5. ATA Kılavuzuna Göre Papiller Tiroid Karsinomunda Santral Lenf Nodu Diseksiyonu Kriterleri



2.8. TİROİD CERRAHİSİ

2.8.1. Cerrahi Teknik

Tiroid cerrahisinde ekplorasyonun iyi sağlanabilmesi için hastanın ameliyat masasındaki pozisyonu çok önemlidir. Sırtüstü pozisyonda yatan hastanın başı 15-30° yükseltilir ve boyun hiperekstansiyona getirilir. İlk kez Emil Theodore Kocher tarafından tanımlanan suprasternal çentik ile tiroid kartilaj arasında tercihen hastanın boyundaki doğal çizgilere paralel ve uçları yukarı doğru hafif eğimli Kocher'in

Kolye İnsizyonu diye adlandırılan cilt insizyonu kullanılır (54). Subplatismal flepler, 'hook'lar yardımıyla yukarıda tiroid kıkırdağa ve aşağıda suprasternal çentiğe kadar diseke edilir. Strep kaslar orta hat boyunca açılırlar ve tiroid bezi ortaya konulur. Sternohyoid kaslar, künt ve keskin diseksiyon yapılarak karotis kılıfına kadar sternotiroid kastan ayrılırlar. Strep kaslar ekarte edildikten sonra tiroid dokusu görülür, varsa orta tiroid ven bağlanır ve kesilir. Tiroid bezin üst kutbu 'Over klemp' yardımıyla aşağıya ve içe doğru çekilir. Süperior tiroid arteri dalları tek tek bağlanır ve tiroid bezine yakın planda olacak şekilde, süperior laringeal sinir hasarından korunmak için aşağıya doğru kesilir. Üst kutbun serbestleştirilmesi sonrasında rekürren sinir diseke edilmelidir. RLS; krikoid kıkırdak seviyesinde, larinkse girdiği noktada, ortaya koymak en güvenli yoldur. Paratiroid bezleri genel olarak rekürren sinir ile inferior tiroid arter kesişim yerinin 1 cm çevresinde görülmektedir. İnsidental paratiroidektomi yapıldıysa sternokleidomastoid kas içerisine 1 mm'lik parçalara ayrılarak gömülür. İki taraflı 'Berry ligamanı' diseke edildikten sonra tiroid dokusu trakea üzerinden ayrılır ve piramidal lob varlığı gözetilerek tiroidektomi tamamlanır. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra, tercihe göre valsalva manevrası yapılabilir, tiroid bezi lojuna negatif basınçlı dren yerleştirilir. Strep kaslar orta hatta dikilir. Platisma, ciltaltı ve cilt sırasıyla dikilir ve ameliyat sonlandırılır.

Bilindiği üzere hipoparatiroidizm ve sinir hasarı tiroid cerrahisinin en yaygın komplikasyonlarıdır. Rekürren laringeal sinir hasarı gelişmesi durumunda hastanın yaşam kalitesinde oluşacak belirgin bozulma aşikârdır. Bu noktadan yola çıkılarak geliştirilen intraoperatif sinir monitörizasyonu son 20 yılda öne çıkmış ve cerrahi pratiğinde kendine yer edinmiş bir tekniktir. Nöromonitörizasyonun RLS'nin saptanmasında ve ilişkili komplikasyonları azaltmada kesin fayda sağladığına dair

alışmalar olmakla birlikte yaralanmayı ne ölçüde önleyebileceği ve postoperatif sinir fonksiyonunu ne derecede öngörebileceği konusu halen tartışmalıdır (55).

2.8.2. Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları

Tiroidektomide en önemli komplikasyonlar; RLS hasarı, hipoparatiroidi ve kanamadır.

2.8.2.1. Rekürren Laryngeal Sinir Yaralanması

Sinirin tek taraflı yaralanması ile ipsilateral vokal korda paralizi gelişir ve o taraf vokal kord paramedian pozisyona gelir. Sağlam taraftaki kord ise hiperaddüksiyona gelerek diğerini kompanse etmeye çalışır. Sonuç olarak hastada ses kısıklığı ve boğuk ses görülür. Sinir aynı zamanda larinksin alt yarısına da duyuşal lifler verdiğiinden dolayı ve yaralanma sonrası paralizi nedeniyle vokal kordların birbirine yaklaşması tam sağlanamaz, bu durumda hastalarda sıvı gıdaların alınması sırasında boğulma hissi ve öksürme görülür (56).

İki taraflı sinir yaralanmaları, tiroid cerrahisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Bu yaralanma sonrası hastalarda inspiratuar stridor, dispne ve değişik derecelerde minimal disfoni gelişir. Nöropraksi ve/veya sinir kesilmesi gibi bir durum mevcutsa kordlar hava yolu tıkanmasına sebep olacak biçimde fiks olur. Ciddi solunumsal stridor gelişen hastalarda; kord hareketliliğinin rijid veya fleksibl fiberoptik laringoskopi ile değerlendirilmesi gerekir. Hastaların tekrar entübe edilmesi ve nadir olarak da sonrasında trakeostomi açılması gerekebilir (16).

2.8.2.2. Hipokalsemi ve Hipoparatiroidi

Postoperatif hipokalsemi oranı %5 civarındadır ve bu olguların %80'i yaklaşık 1 yıl içinde düzelir. İntraoperatif olarak paratiroid bezlerinin görünüp korunması gerekmektedir. Rutin postoperatif kalsiyum ve D vitamini takviyesi tedavisi, total tiroidektomi sonrası semptomatik hipokalseminin önlenmesinde yararlıdır ve hastanın güvenli ve erken taburcu olmasına izin verir (57). Hipokalsemiden korunmak adına kanlanması bozulmuş gibi görünen bezlerin streptokleptomastoid kası içine ekilmesi büyük fayda sağlar (58).

2.8.2.3. Kanama

Kanama ve buna bağlı gelişen hematoma oluşumu gibi komplikasyonlar çoğunlukla acil yatakbaşı re-eksplorasyon gerektirir. Ancak hastanın solunum sıkıntısı çok bariz değil ise re-eksplorasyon için hasta ameliyathaneye alınmalıdır. Dikkatli bir hemostazla bu komplikasyonun görülme sıklığı %1'in altına iner. Cerrahın tecrübesi de komplikasyon oranını etkilemektedir (59).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda aynı cerrahi ekip tarafından Eylül 2009 ile Eylül 2019 tarihleri arasında PTK tanısı alan ve tiroidektomiyle birlikte SLND'nu yapılan 255 hastaya ait veriler Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (27-01-2020,112 Karar No) onayı alınarak retrospektif olarak incelendi.

Hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek veriler kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, tümör subtipi, cerrahi marjin, tümörün bulunduğu lob ve lobdaki lokalizasyonu, tümörün fokalitesi, lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler yayılım ve santral lenf nodu metastazı gibi parametreler postoperatif patoloji raporları aracılığı ile tespit edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi SPSS 15,0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (min; maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) incelenmiştir. İstatistiksel yöntem olarak Pearson Ki-Kare, Mann Whitney U testi, Spearman testi, Receiver Operating Characteristic(ROC) eğrisi analizi kullanılmıştır. ROC analizi kullanılarak kestirim değeri, sensitivite, spesifite değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya tiroid papiller karsinomu tanısıyla tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu yapılan 255 hasta alınmıştır. Çalışmada ortalama yaş $38,4 \pm 11,5$ olup (ortanca 36,0 olup min:18,0-max:69,0 yaş) hastaların 61'i (%23,9) erkek, 194'ü (%76,1) kadındır. 177 (%69,4) hasta 45 yaş altıyken, 78 (%30,6) hasta 45 yaş ve üzeridir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Cinsiyet Ve Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı

		Sayı	(%)
Yaş Grupları (n=255)			
	45 altı	177	69,4
	45 ve üstü	78	30,6
Cinsiyet (n=255)			
	Erkek	61	23,9
	Kadın	194	76,1

Hastaların hepsinin postoperatif ana spesmendeki kesinleşmiş histopatolojik tanısı tiroid papiller karsinomudur. Histopatolojik subtiplerine göre sınıflandırıldığında 185'i (%72,5) klasik tip, 49'u (%19,2) foliküler varyant tip, kalan 21'i (%8,3) diğer grup olarak tanımlanmıştır. Diğer grupta; Whartin Like, Kistik Papiller, Solid, Onkostik, Diffüz Sklerozan, Yüksek Silindirik Tall Cell, Hurtle Hücreli Tip ve Kolumnar Hücreli tipler mevcuttur (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Histopatolojik Subtiplere Göre Sınıflandırılması

		Sayı	(%)
Tümör subtipi (n=255)			
	Klasik	185	72,5
	Foliküler Varyant	49	19,2
	Diğer**	21	8,3

** Whartin Like, Kistik Papiller, Solid, Onkostik, Diffüz Sklerozan, Yüksek Silindirik Tall Cell, Hurtle Hücreli Tip ve Kolumnar Hücreli

Hastalar tümörün tiroid bezi içerisindeki lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde; 98'i (%38,4) sağ lobda, 89'u (%34,9) sol lobda, 68'i (%26,7) hem sağ hem sol lobda yerleşik olarak saptanmıştır. Tümörün tiroid lobu içindeki dağılımı incelendiğinde ise 65' inin (%27,5) üst lobda, 45'inin (%19,1) orta lobda, 59'unun (%25) alt lobda, 40'nın (%16,9) istmus ve isthmus-lob bileşkesinde, 27'sinin (%11,4) ise tiroidin her lobunda dağınık multilober olarak yerleştiği görülmüştür (Tablo 8). Patoloji raporları değerlendirildiğinde 19 (%7,5) hastada tümörün net lokalizasyonuna dair bilgi edinilememiştir.

Tablo 8. Tümörün Bulunduğu Lob ve Lob İçindeki Dağılımı

	Sayı	(%)
Tümörün Bulunduğu Lob (n=255)		
Sağ	98	38,4
Sol	89	34,9
Bilateral	68	26,7
Tümörün Lobdaki Lokasyonu (n=236)		
Üst	65	27,5
Orta	45	19,1
Alt	59	25,0
İstmus	40	16,9
Multilober	27	11,4

Çalışmaya katılan hastaların 161'inde (%63,1) tümör unifokal görünümdeyken, 94'ünde (%36,9) tümör multifokaldir (Tablo 9).

Tablo 9. Tümörün Fokalitesinin Değerlendirilmesi

	Sayı	(%)
Tümör Fokalitesi (n=255)		
Unifokal	161	63,1
Multifokal	94	36,9

Olguların 231’inde (%90,6) total tiroidektomiyle birlikte ipsilateral SLND yapılmışken, 24’ünde (%9,4) lobektomi-isthmektomi ile birlikte ipsilateral SLND yapılmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Operasyon Tipleri

	Sayı	(%)
Operasyon (n=255)		
Total Tiroidektomi+SLND	231	90,6
Lobektomi + İsthmektomi + SLND	24	9,4

Lenfovasküler invazyon açısından hastalar incelendiğinde, 150 (%58,8) hastada lenfovasküler invazyon saptanmışken, 105 (%41,2) hastada lenfovasküler saptanmamıştır. Lenfositik tiroidit ile papiller kanser ilişkisini sorgulamak açısından histopatoloji raporları değerlendirildiğinde, hastaların 129’unda (%50,6) lenfositik tiroidit görülmüş ancak 126 hastada (%49,4) lenfositik tiroidit bulguları görülmemiştir. Ekstrakapsüler invazyon açısından değerlendirildiğinde 12 (%4,7) hastada ekstrakapsüler invazyon görülmüş olmasına rağmen hastaların 243’ünde (%95,3) ekstrakapsüler invazyon bulguları saptanmamıştır.

Tablo 11. Hastaların Lenfovasküler İnvazyon, Lenfositik Tiroidit ve Ekstrakapsüler Tutulumuna Göre Dağılımı

	Sayı	(%)
Lenfovasküler İnvazyon (n=255)		
Yok	105	41,2
Var	150	58,8
Lenfositik Tiroidit (n=255)		
Yok	126	49,4
Var	129	50,6
Ekstrakapsüler (n=255)		
Yok	243	95,3
Var	12	4,7

Papiller tiroid karsinomu sebebiyle tiroidektomi ve SLND yapılan hastalarda, santral bölgede metastazı değerlendirdiğimizde 140 (%54,9) hastada SLNM'ı olduğu bulunmuş, 115 (%45,1) hastada metastaz görülmemiştir(Tablo12).

Tablo 12. Santral Lenf Nodu Metastazı Değerlendirilmesi

	Sayı	(%)*
Santral (n=255)		
Yok	115	45,1
Var	140	54,9

Santral lenf nodu diseksiyonuyla paratiroid bezlerinin çıkarılmış olması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, patoloji spesmeninde paratiroid dokusu araştırılmış, hastaların 72'sinin (%29,3) spesmeninde paratiroid dokusuna rastlanırken, 183'ünde (%71,7) paratiroid dokusu görülmemiştir.(Tablo 13)

Tablo 13. Spesmede Paratiroid Dokusu Değerlendirilmesi

	Sayı	(%)
Paratiroid Dokusu (n=255)		
Var	72	29,3
Yok	183	71,7

Araştırmaya katılan 255 hastanın ortalama yaşı $38,4 \pm 11,5$ iken, ortanca değeri 36 yaştır (18-69). Tümörün toplam boyutunun ortalaması $17,5 \pm 14,1$ mm bulunmuş olup ortanca değeri 14 mm'dir (1-144). En büyük tümör boyutunun ortalaması $13,6 \pm 9,1$ mm olup ortancası 11 mm'dir (1-60). Tümör sayıları değerlendirildiğinde ortalama sayı $1,7 \pm 1,8$ olup ortanca sayı 1 (1-21) olarak hesaplanmıştır. Santral lenf nodu diseksiyonunda çıkarılan toplam lenf nodu sayısının ortalaması $9,1 \pm 5$ iken ortancası 7'dir (4-26). Disekte edilen lenf nodları

içinden metastaz raporlanan lenf nodları araştırıldığında ise ortalama değer $2 \pm 2,9$ iken ortanca değer 1 bulunmuştur (0-17) (Tablo 14).

Tablo 14. Araştırmaya Katılan Bireylerin Hastaların Tümör ve Metastatik Lenf Nodu Özelliklerinin Ortalama, SD, Ortanca (min-max) Değerlerinin Dağılımı

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-max)
Yaş (yıl)	$38,4 \pm 11,5$	36 (18-69)
Toplam Tümör Boyutu (mm)	$17,5 \pm 14,1$	14 (1-144)
Tümör Boyutu (En Büyük) (mm)	$13,6 \pm 9,1$	11 (1-60)
Tümör Sayısı	$1,7 \pm 1,8$	1 (1-21)
TLNS	$9,1 \pm 5$	7 (4-26)
MLNS	$2 \pm 2,9$	1 (0-17)

SD: Standart Deviasyon, TLNS: Toplam Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı, MLNS: Metastatik Lenf Nodu Sayısı

Çalışmamızda 45 yaş altında SLNM görülme riski; 45 yaş ve üzerine göre anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,016$). Ayrıca erkek cinsiyette riskin anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0,027$). Lenfovasküler invazyon varlığı da SLNM’de istatistiksel olarak anlamlı bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır ($p<0,001$). Ayrıca gruplar karşılaştırıldığında ekstrakapsüler yayılım olan grupta SLNM’nin anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,007$). Tümörün histopatolojik subtiplerinin santral lenf nodu metastazıyla olan ilişkisi incelendiğinde ise foliküler varyant alt tipinin diğer histopatolojik subtiplere göre anlamlı ölçüde daha az SLNM yaptığı görülmüştür ($p=0,010$). Tümörün tiroid bezi içindeki lokalizasyonu baz alındığında üst lobda yerleşen tümörün diğer lokalizasyonlara göre istatistiksel olarak daha az SLNM yaptığı bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 15).

Tablo 15. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Santral Metastaz Durumlarının Dağılımı

		Santral metastaz			
		Yok		Var	
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)
Yaş Grup(n=255)					
	45 yaş altı	71	40,1	106	59,9
	45 yaş ve üzeri	44	56,4	34	43,6
$\chi^2= 5,808$ $p=0,016$					
Cinsiyet(n=255)					
	Erkek	20	32,8	41	67,2
	Kadın	95	49,0	99	51,0
$\chi^2=4,908$ $p=0,027$					
Lober Lokasyon(n=236)					
	Üst	45	69,2	20	30,8
	Orta	22	48,9	23	51,1
	Alt	13	22,0	46	78,0
	İstmus	15	37,5	25	62,5
	Multilober	9	33,3	18	66,7
$\chi^2= 30,705$ $p<0,001$					
Tümör subtipi (n=255)					
	Klasik	80	43,2	105	58,8
	Foliküler Varyant	30	61,2	19	38,8
	Diğer	5	23,8	16	76,2
$\chi^2= 9,248$ $p=0,010$					
Lenfovasküler invazyon(n=255)					
	Yok	99	94,3	6	5,7
	Var	16	10,7	134	89,3
$\chi^2= 174,424$ $p<0,001$					
Ekstrakapsüler İnvazyon (n=255)					
	Yok	104	46,9	129	53,1
	Var	1	8,3	11	91,7
$\chi^2= 6,874$ $p=0,007$					

Tümörün unifokal veya multifokal olması değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Tümör Fokalitesinin Santral Metastaz Durumuna Göre Dağılımı

		Santral metastaz			
		Yok		Var	
		Sayı	(%)	Sayı	(%)
Tümör fokalitesi(n=255)					
	Unifokal	80	49,7	81	50,3
	Multifokal	35	37,2	59	62,8
		$\chi^2= 3,719$		$p=0,054$	

Mann-Whitney U aracılığı ile yaş ile SLNM arasındaki ilişki değerlendirildiğinde SLNM olmayan hastaların yaş ortalaması 39 (21-68) yaş iken, SLNM olan hastaların yaş ortalaması 34 (18-69) yaştır (**p<0,001**). Tümör büyüklüğü SLNM olmayanlarda ortalama 9 mm (1-35) iken, SLNM olanlarda 13 mm (3-60) bulunmuştur (**p<0,001**).

Tablo 17. Santral Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Hastaların Yaş, Tümör Özellikleri ve Lenf Nodu Durumu Açısından Değerlendirilmesi

	n	Santral Metastaz Sonuç		U değeri	P* değeri
		Yok	Var		
		Median (<u>min-max</u>)	Median (<u>min-max</u>)		
Yaş Durumu	255	39(21-68)	34(18-69)	5993,500	<0,001
Tümör Büyüklüğü Toplam	255	11(1-44)	16,5(3-144)	4536,500	<0,001
Tümör Büyüklüğü	255	9(1-35)	13(3-60)	4471,000	<0,001
Tümör Sayısı	255	1 (1-5)	1(1-21)	7016,500	0,040
TLNS	255	6(4-26)	8(4-26)	6559,000	0,011
MLNS	255	0(0-0)	3(1-17)	,000	<0,001

TLNS: Total Lenf Nodu Sayısı TLNS: Metastatik Lenf Nodu Sayısı

Spearman testi kullanılarak yapılan istatistiklerde tümör büyüklüğüyle metastatik olarak raporlanan lenf nodlarının, cerrahide çıkarılan toplam lenf nodlarına oranının arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup tümör büyüklüğü ile MLNS/TLNS arasında düşük orta derecede anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (**p<0,001**) (Tablo 18).

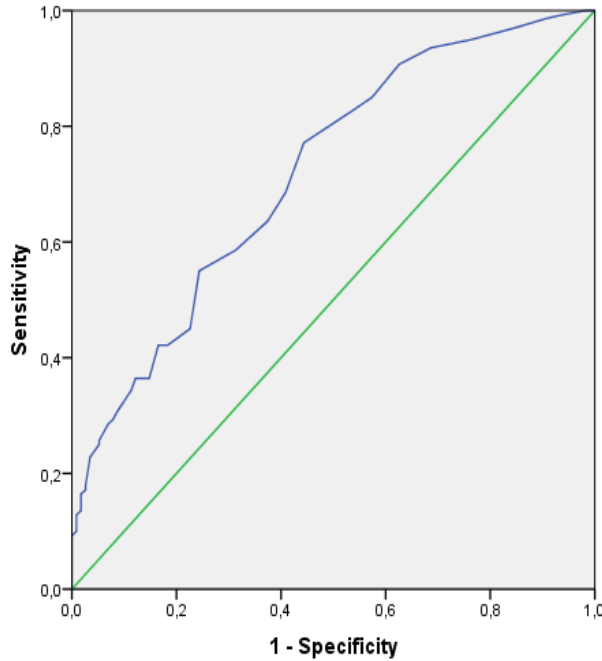
Tablo 18. Tümör Büyüklüğü-MLNS/TLNS Arasındaki İlişkinin Gösterilmesi

Parametre	r*	P değeri**
Tümör Büyüklüğü- MLNS/TLNS	0,396	<0,001

* Korelasyon Katsayısı, ** Spearman testi

Tümör boyutunun SLNM'ye etkisindeki cut-off değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre toplam tümör çapının 10,5 mm'den büyük olmasının SLNM'yi belirlemedeki duyarlılığı %82,9, özgüllüğü %46,1 bulunmuştur. (**p<0,001**). Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 1'de verilmiştir.

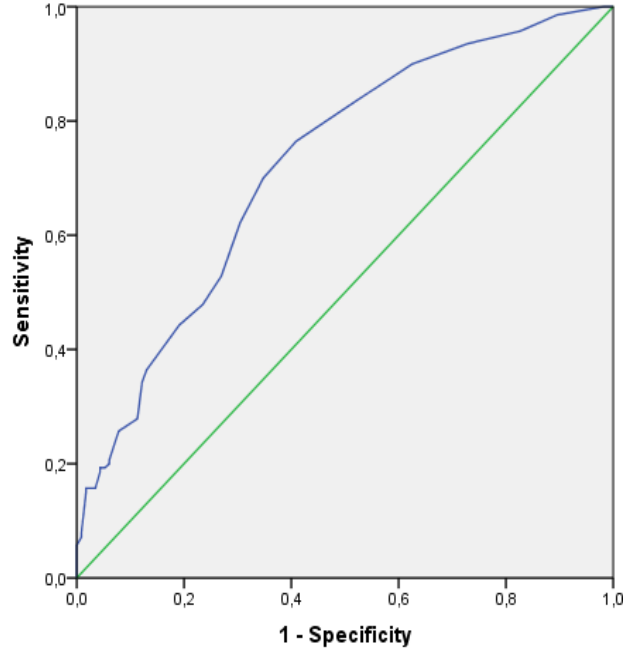
Grafik 1. Toplam Tümör Çapının SLNM Açısından ROC Eğrisi



Tümör boyutunun SLNM'ye etkisindeki cut-off değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre en büyük tümör çapının 9,5 mm'den büyük olmasının SLNM'yi belirlemedeki duyarlılığı %76,4, özgüllüğü %54,1 bulunmuştur

($p < 0,001$). Cut-off değerinin duyarlılık, özgülük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 2’de verilmiştir.

Grafik 2. En Büyük Tümör Çapının SLNM Açısından ROC Eğrisi



5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri tüm dünyada en sık görülen endokrin kanser olup sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Papiller tiroid karsinomu tiroid bezinin en sık görülen malign tümörüdür ve diğer tiroid malignitelerine göre prognozu daha iyidir. PTK'da bölgesel lenf nodu metastazı oldukça sık görülmekte olup en sık metastaz ipsilateral santral lenf nodlarıdır. Bu yüzden PTK sebebiyle operasyon planlanan hastalarda ameliyat öncesi detaylı bir boyun USG'si ile bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi hem hastalığın prognozu açısından hem de cerrahinin genişliği açısından önemlidir.

Yapılan çalışmalarda (cN0) PTK hastalarında SLNM oranı %15,9 - %53 arasında raporlanmıştır (6-8). Çalışmamızda metastaz oranı %54,9 gibi yüksek bir değer olup üst sınırdadır. Bu oran literatürlerle benzerlik sağlamaktadır.

Ultrasonografinin SLNM'yi saptamadaki duyarlılığı düşüktür (1). Hem SLNM oranlarının yüksek olması, hem de USG'nin metastatik lenf nodunu belirlemedeki düşük duyarlılığı bir araya getirildiğinde özellikle metastaz riski yüksek olan hastalarda pSLND yapılması önerisi öne çıkmaktadır. Chen L. ve ark'nın 18376 hastayı kapsayan 23 retrospektif ve prospektif kohort çalışmasının sonucunda, pSLND uygulanan hastalarda lokorejyonel rekürrens anamlı ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak aynı çalışma geçici RLS hasarının da daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (60). Buna karşın Shindo M. ve ark'nın çalışmasına göre deneyimli tiroid cerrahları tarafından total tiroidektomiye SLND eklenmesinin metastaz riski yüksek hastalarda hipokalsemiyi ve vokal kord paralizisini artırmadığı da gösterilmiştir (61).

Profilaktik SLND'nun klinikteki en yararlı sonuçlarından biri de RAİ tedavisi bakımından hastalara net patolojik evreleme yapılmasını ve operasyon sonrası alınacak olan RAİ dozunun daha efektif belirlenmesini sağlamasıdır. Ayrıca SLND postoperatif takipte kullanılan biyokimyasal parametrelerin(TG, anti-TG) duyarlılığını da artıracaktır. Çalışmamızda 45 yaş altı grupta SLNM riski 45 yaş üstü gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Xiangqian Zheng ve ark.'nın 1587 hastayı kapsayan çalışmasında ve Yin X ve ark.'nın 1092 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmada da aynı sonuç bulunmuştur (62,63). Gerek Zhang Q ve ark.'nın 1304 hastalık serisinde gerekse Chenxi Liu ve ark.'nın 966 hastayı inceledikleri çalışmalarında da SLNM için 45 yaş sınır değeri olarak işaret edilmiştir (64,65).

Çalışmamızda erkek cinsiyetin PTK'da SLNM için bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir. Wen Liu ve ark.'nın çalışmamıza benzer tek merkezli, 3273 hastayı kapsayan analizinde de erkek cinsiyet risk faktörü olarak nitelendirilmiştir (5). Metastaz açısından prediktif faktörleri irdeleyen mevcut çalışmaların neredeyse tamamı erkek cinsiyeti metastaz açısından risk faktörü olarak tanımlamaktadır (39, 62, 63, 64, 65, 66). Hastalığın kadınlarda daha sık görülmesine rağmen erkek cinsiyette metastaz oranlarının daha yüksek oluşu hastane başvurusuna eğilim arasındaki farklar ve erkeklerde daha geç başvurma ile açıklanmaktadır (31,32).

Çalışmamızda PTK subtiplerine bakıldığında, foliküler alt tipinde SLNM'nin görülmesi anlamlı ölçüde az bulunmuştur. Tümörün tiroid içerisindeki lokalizasyonuna bakıldığında üst lobda yerleşen tümörlerde anlamlı olarak SLNM riskinin az olduğu görülmüştür. Tiroid lobunun orta ve alt 1/3'ünde lokalize olan

tümörlerde SLNM riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(67). Ayrıca orta posterior lateral, inferior ön medial, inferior posterior lateral bölgelerdeki tümörlerde metastaz riskinin anlamlı ölçüde arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(68). Ancak bu çalışmalarda sunulan ilişkinin keskin sınırlara sahip olmaması göz önüne alındığında lokasyonun metastazı öngörmede bir ölçüt olarak kullanılabilirliği kuşkuludur.

Fokalite araştırıldığında ise tümörün unifokal ve multifokal olmasının SLNM’de risk faktörü olmadığı görülmektedir. Wen Liu ve ark.’nın yaptığı 3273 hastayı içeren çalışma unifokalitenin ve multifokalitenin herhangi bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (5). Buna karşın Feng J. ve ark. multifokalitenin SLNM için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışması mevcuttur (69). Farklı birçok fikir olması sebebiyle fokaliteyle SLNM arasındaki ilişkinin yeni çalışmalar ile de sorgulanması bu konuya ışık tutabilir.

Tümör büyüklüğüyle SLNM arasındaki ilişki ROC eğrisine göre hesaplandığında 9,5 mm cut-off değeri bulunmuştur. 9,5 mm’den büyük nodüllerde SLNM riski anlamlı olarak artmaktadır. 10 mm ve üzerindeki tümörlerde SLNM’nin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (5, 65, 66, 70). Elde ettiğimiz sonuç pSLND için aday olan hastaların seçiminde tümör boyutunu da baz alan bir yaklaşım geliştirilmesi durumunda sınır değerin 10 mm’nin de altına çekilmesi gerekliliğini sorgulatmaktadır. Diğer çalışmalardan farklı olarak toplam tümör büyüklüğü ile SLNM arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve 10,5 mm gibi bir cut-off değerine ulaşılması yeni bir parametre olarak toplam tümör boyutunun da kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın farklılıklarından bir diğeri de tümör büyüklüğünün, metastatik lenf nodunun toplam çıkarılan lenf noduna olan oranı üzerinden bir ilişki ortaya koymasıdır. Tümör boyutundaki artış metastaz varlığının yanında metastatik lenf nodu sayısını da arttıran bir korelasyon göstermektedir. Çalışma sonuçları özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda pSLND kararı verilmesinde daha keskin bir strateji belirlenmesi açısından da faydalı olacaktır.

6. SONUÇ

Papiller Tiroid Karsinomunda SLND lokorejyoner nüksü azaltarak prognoza olumlu katkı sağlar. Ayrıca net patolojik evreleme imkanı da sağladığından hem RAI tedavisinin daha etkin bir dozda alınmasını hem de hastalığın takibi sırasında kullanılan parametrelerinin duyarlılığını artırması açısından önemlidir. Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunun ek morbidite getirdiği ya da aksine morbiditeyi arttırmadığı yönünde görüş ve çalışmalar bulunmaktadır. Bu çelişki PTK hastalarında diseksiyon açısından seçici bir yaklaşım geliştirilmesi gereksinimi doğurmaktadır. Bu hasta grubuna yaklaşımın standartizasyonu açısından risk faktörlerinin tanımlanması ve eşik değerlerin tespiti önemlidir.

Güncel ATA Kılavuzu'nda klinik olarak santral bölgede lenf nodu tutulumu yok ise 4 cm' in altındaki tümörlerde SLND önerilmemektedir. Ancak çalışma verileri göstermektedir ki cN0 hastalarda SLND kararı vermede tümör boyutu tek başına yeterli bir kriter değildir. Özellikle 45 yaş altı, erkek hastalarda, tümör çapı 9,5 mm'nin üzerinde ve toplam tümör boyutu 10,5 mm'nin üzerinde ise SLND yapılması lokorejyonel rekürrensin azaltılmasına etkisi olacaktır. Bu bağlamda çalışmamızdan elde edilen sonuçlar PTK hastalarında mevcut cerrahi algoritmanın gözden geçirilmesine katkı sunacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol.* 2019;112:14-21
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer Verlag; 2010. p 87-97
3. Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, et al. Recurrence of papillary thyroid carcinoma with lateral cervical node metastases: predictive factors and operative management. *Surgery* 2016;159:755–62
4. Lan X, Sun W, Zhang H, et al. A meta-analysis of central lymph node metastasis for predicting lateral involvement in papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153:731–8.
5. Liu W, Cheng R, Su Y, Diao C, Qian J, Zhang J, Ma Y, Fan Y. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43)
6. Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. Tufano, The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively and intraoperatively as N0. *Surgery* 2011;150(6):1161-1167.
7. Kim SY, Kim BW, Pyo JY, Hong SW, Chang HS, Park CS. Macrometastasis in papillary thyroid cancer patients is associated with higher recurrence in lateral neck nodes. *World J. Surg.* 2018;42(1):123-129.
8. J.Y. Fu, Y. Wu, Z.Y. Wang, Y. An, T.Q. Sun, J. Xiang, Clinical and pathological analysis of central compartment dissection in patients with papillary thyroid cancer with negative clinical lymph node metastasis, *Chinese Journal Surgery* 45 (7) (2007) 470-472.
9. H. Liua, Y. Li a, Y. Mao, Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta-analysis, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(6):481-487
10. Welbourn RB. The thyroid. In: *The History of Endocrine Surgery.* New York: Praeger, 1990:19-27
11. Halsted WS. The operative story of goitre. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1920;19:71-257 (see p 169)
12. Lahey FH. Exposure of recurrent laryngeal nerves in thyroid operations. *Surg Gynaecol Obstet.* 1944;78:293-44
13. Soderstrom N. Puncture of goitres for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952;144:237-44
14. Josef E. Fischer, Kirby I. Bland. *Mastery of Surgery* 5.baskı, Çeviri Editörü Özmen MM s388

- 15 Sadler, T.W, Langman's medical embryology. 2011: Lippincott Williams & Wilkins page 260-285
16. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1521-1574
17. John B. H., Leslie J.S. Thyroid in Sabiston Text-Book of Surgery 18th Edition. Section 8, Chapter 36, page 917-955
18. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1153-8
19. Xilin Nie, Zhou Tan, and Minghua Ge. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice. *BMC Cancer*. 2017; 17: 702.
20. Uen YH, Chen TH, Shyu JF, Shyr YM, Su CH, Chen JY, Lee CS, Liu JC. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerves and its clinical applications in chinese adults. *Surg Today* 2006;36(4):312-5
21. Hunt PS, Poole M, Reeve TS. A reappraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Br J Surg* 1968; 55: 63-66.
22. Aytac B, Karamercan A. Recurrent laryngeal nerve injury and preservation in thyroidectomy. *Saudi Med J*. 2005;26(11):1746-9.
23. Pearse AG, Polak JM, Cytochemical evidence for an ultimobranial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*, 1967. 214 (5091): p. 929-930.
24. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev*. 1984 Spring;5(2):151-84.
25. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgöl K. Chapter 34, pp 957-958
26. Fernandez FH. Cervical block anesthesia in thyroidectomy. *Int Surg*. 1984;69(4), 309-312
27. Uysal AR. Tirotoksikoz ve hipertiroidizm. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1stEd: İşgor A, İstanbul, Avrupa Tıp. 2000: 299-308.
28. Harada T, Katagiri M, Ito K: Hyperthyroidism: Graves disease and toxic nodular goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp47-53

29. Wells SA. Cancer of the Endocrine System. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th Ed., Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2008. ch 44 pp 1655-82
- 30 Davies, L. and H.G. Welch, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*, 2006. 295(18): p. 2164-2167.
31. Pinn, V.W. Sex and gender factors in medical studies: implications for health and clinical practice. *Jama*, 2003. 289(4): p. 397-400.
32. Leenhardt, L., et al., Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European Journal of Endocrinology*, 2004. 150(2): p. 133-139.
33. Haugen, B.R., et al., 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016. 26 (1): p. 1-133.
34. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
35. Pacini, F. and L. DeGroot, Thyroid neoplasia. *Endocrinology*, 2001. 4: p. 1541-66.
36. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*, 1994. 97(5): p. 418-428
37. Zidan J, Karen D, Stein M, et al. (2003) Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment and survival. *Cancer* 97:1181-1185
38. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Li Volsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM; The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
39. Becker, K.L., Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2001: Lippincott Williams & Wilkins. pp 822-856
40. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (PEA), Oregon Health Sciences University, Portland, USA. *Am J Surg*. 1995 Nov;170(5):467-70.
41. Kurukahvecioglu O, Dikmen K, Bostanci H, Akin M, Taneri F. An Approach to Macroscopic Central Lymph Nodes Detected during Surgery in Patients with Thyroid Micropapillary Carcinoma: Should We Resort to Dissection? *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5814610.

42. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* 2000;7(3):276-87
43. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA Jr, Sigurdson AJ, Nikiforov YE. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2)
44. Taneri F, Tekin E, Salman B, Anadol AZ, Ersoy E, Poyraz A, Onuk E. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: predicting malignant potential. *Endocr Regul.* 2000;34(1):19-21.
45. Kurukahvecioglu O, Ege B, Poyraz A, Tezel E, Taneri F. Anaplastic thyroid carcinoma with long term survival after combined treatment: case report. *Endocr Regul.* 2007;41(1):41-4.
46. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonoriesgrafi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 2000; 3:169-75.
47. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Quarterly Journal of Medicine.* 2007;100(1):29-35
48. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(12):1363-72
49. Hongdomnern G, Phuttharak W, Somboonporn C. Diagnostic performance of gray-scale versus combined gray-scale with colour doppler ultrasonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10: 759-764.
50. Intenzo CM1, Dam HQ, Manzone TA, Kim SM. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. *Semin Nucl Med.* 2012;42(1):49-61.
51. Lawrence W, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with nodules. *J Surg Oncol.* 2002; 80:157-170.
52. Gharib H, Goelnerr JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med.* 1993; 118:282-289.
53. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. 2006 Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 1991: 3411–3417.
54. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000 24:891.

55. Erçetin C, Şahbaz A, Acar S, Tural F, Aksakal N, Sarı S, Erbil Y. Is intraoperative nerve monitoring useful for surgical training in thyroid surgery? *Turk J Surg.* 2019;35(4):259-264
56. John B. H., Leslie J.S. Thyroid in Sabiston Text-Book of Surgery 18th Edition. Section 8, Chapter 36, page 917-955
57. Kurukahvecioglu O, Karamercan A, Akin M, Tezel E, Ege B, Taneri F, Onuk E. Potential benefit of oral calcium/vitamin D administration for prevention of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Endocr Regul.* 2007;41(1):35-9.
58. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al: Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998 22:718-724
59. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al: The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998 228:320-330
60. Chen L , Wu YH , Lee CH , Chen HA , Loh EW , Tam KW. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018 Sep;42(9):2846-2857.
61. Shindo M, Stern A. Total thyroidectomy with and without selective central compartment dissection: a comparison of complication rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun;136(6):584-7.
62. Xiangqian Zheng, Chen Peng, and Biyun Qian. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients
63. Yin X, Liu C, Guo Y, Li X, Shen N, Zhao X, Yu P, Wang S, Liu Z. influence of tumor extent on central lymph node metastasis in solitary papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective study of 1092 patients. *World J Surg Oncol.* 2017 Jul 17;15(1):133.
64. Zhang Q, Wang Z, Meng X, Duh QY, Chen G. Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian J Surg.* 2019;42(4):571-576.
65. Chenxi Liu, Cheng Xiao, Jianjia Chen, Xiangyang Li, Zijian Feng, Qiyuan Gao Zhen Liu . Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer.* 2019; 19: 622.
66. Xue S, Wang P, Liu J, Li R, Zhang L, Chen G. Prophylactic central lymph node dissection in cN0 patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective study in China. *Asian J Surg.* 2016;39(3):131-6.
67. Chen J, Zhang D, Fang L, He G, Gao L. Identifying risk factors for metastasis to the level VII lymph node in papillary thyroid carcinoma patients. *BMC Surg.* 2020 14;20(1):13

68. Zhang TT, Qi XZ, Chen JP, Shi RL, Wen SS, Wang YL, Ji QH, Shen Q, Zhu YX, Qu N. The association between tumor's location and cervical lymph nodes metastasis in papillary thyroid cancer. *Gland Surg.* 2019; 8(5):557-568
69. Feng J, Gan X, Shen F, Cai W, Xu B. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;52:166-170.
70. Suresh GM, Halkud R, Arjunan R, Ramachandra C, Altaf S, Pandey D, Krishnamurthy S. Amalgamation of Central Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma: Study from South Indian Population. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):939-943.