T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mehmet ÇELİK

HEMİTİROİDEKTOMİ YAPILIP MULTİFOKAL PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU SAPTANAN HASTALARDA TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİ SONUÇLARI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet Turan ÇİÇEK

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca bilgisi ve ilgisiyle bana sürekli destek olan tez hocam Doç. Dr. Mehmet ÇELİK'e, bilgi ve tecrübeleriyle bize her zaman yol gösteren başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ olmak üzere tüm hocalarıma, çalışmamıza katkılarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nuray CAN ve asistan arkadaşım Dr. Fatma Nur KOYUNLU'ya, asistanlık süresi boyunca birbirimize destek olup zor zamanları da güzel zamanları da paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, zorlu çalışma şartlarının yükünü birlikte üstlendiğimiz hastane hemşire ve personel ekibine, bu günlere gelmemi sağlayan her zaman büyük bir sabır ve özveriyle yanımda olduğunu hissettiren annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

PAPİLLER TİROİD KANSERİ (PTK) **3**

GEREÇ VE YÖNTEM **11**

BULGULAR **13**

TARTIŞMA **22**

SONUÇLAR **27**

ÖZET **29**

SUMMARY **31**

KAYNAKLAR **33**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

DTK **:** Diferansiye Tiroid Kanseri

İİAB **:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

LAP **:** Lenfadenopati

PTK **:** Papiller Tiroid Kanseri

RAI **:** Radyoaktif İyot

TG **:** Tiroglobulin

TSH **:** Tiroid Stimülan Hormon

TT **:** Total Tiroidektomi

USG **:** Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri, endokrin kanserler içerisinde en sık görülen kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Tiroid kanserleri, diferansiye tiroid kanserleri (DTK) ve indiferansiye şeklinde sınıflandırılmakta olup DTK'nın da %80-90'ını papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturur (1).Yüksek çözünürlüğe sahip ultrasonografi (USG) ve USG eşliğinde yapılmakta olan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) yaygın kullanılması sebebiyle tiroid kanseri insidansının son yıllarda artış gösterdiği düşünülmektedir (2). Tiroid kanserleri yeni tanı bütün kanserlerin yaklaşık olarak %3,8'ini oluşturmaktadır (3).Günümüzde özellikle kadınlarda tiroid kanseri insidansında artış görülmekte olup maligniteler içerisinde kadınlarda %2, erkeklerde %0,5 oranındadır. Tiroid kanserlerine bağlı mortalite milyonda yaklaşık 6-8 civarında görülmektedir (4). Tiroid kanseri vakalarında artış olmasına karşın mortalite azalmakta olup bunun nedeni de hastaların daha erken tanı almaları, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) gibi uygulanan tedavilerin artması olarak kabul edilmektedir (5).PTK'nın prognozu çoğunlukla iyi seyretmekte ve mortalite oranları da düşük görülmektedir (6). PTK, erken dönem bölgesel lenf nodu metastazıyla karakterize olmasına rağmen 10 yıllık göreceli sağkalım oranı nedeniyle iyi prognozludur. Yavaş büyüyen, iyi farklılaşan ve klinik seyri yavaş olarak değerlendirilmesine karşın hastalarda nüksler görülebilmektedir (7).

Multifokalite, tek bir tiroid lobunda birden çok tümör odağının olması şeklinde tanımlanmakta olup PTK tanısı olan hastalar ile yapılmış olan araştırmalarda multifokalite oranlarının %18-87 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (8). Bununla birlikte multifokal PTK tekrarlayan hastalıkla beraber lenf nodu metastazı riskinin artması nedeniyle daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (9). PTK tanısı konulan hastalarda primer

tedavi yöntemi cerrahi olup cerrahi seçenekleri hemitiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ya da total tiroidektomidir. Multifokalite varlığında PTK hastalarına tamamlayıcı tiroidektomi öneren otörler mevcut olup mutlak bir endikasyon olarak bildirilmemiş ve hekim kararına bırakılmıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi tartışmalı bir durumda olduğu için biz bu çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomi uygulanan olguları histopatolojik, klinik ve laboratuar açısından değerlendirerek postoperatif dönemdeki durumlarına etkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tiroid kanserleri foliküler ve parafoliküler C hücrelerinden meydana gelen kanserler olarak ikiye ayrılmaktadır. Foliküler hücrelerden; papiller, foliküler, hürtle hücreli ve anaplastik karsinomlar oluşurken parafoliküler C hücrelerinden medüller karsinom meydana gelmektedir (10).

PAPİLLER TİROİD KANSERİ (PTK)

Tanımı

Papiller tiroid kanseri (PTK), tiroid bezinin folikül epitelinden kaynaklanan ve DTK içerisinde yer alan bir kanser olup tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve kullanımının artması nedeniyle dünyada görülme sıklığı artmaktadır (11).

Epidemiyolojisi

Dünyada son otuz yılda tiroid kanserinin insidansı yaklaşık üç kat artmış olup Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen sekizinci kanser ve kadınlarda en sık görülen beşinci kanser olarak bildirilmiştir (12). Tiroid kanserinin artan insidansı PTK'yı da en sık görülen malign endokrin tümör haline getirmiştir. Otopsi materyallerinde insidental tespit edilmiş olan PTK prevalansı %5-35 arasında değişiklik göstermekte iken klinikte tespit edilen daha da düşüktür. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veritabanının 1975-2018 yılları arasını inceleyen bir araştırmada PTK insidansının 100.000'de 4,8'den 13,5'e

yükseldiği bildirilmiştir (13). Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018 yılı verilerinde tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci kanserken erkeklerde sekizinci sırada olarak bildirilmiştir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 52.214 kanserli hasta incelenmiş ve tiroid kanserinin oranı %4 olarak saptanmıştır (15). Ülkemizde tiroid kanser görülme sıklığı erkeklerde %2 iken kadınlarda %8,81 oranında bildirilmiştir(16).Kanser insidansının hızla artmasının nedeninin hastalığın sıklığının artışından kaynaklanmadığı, artan tanı ve kayıt başarısı nedeni ile olabileceği belirtilmiştir (14). PTK insidansı artmasına rağmen histopatolojik tanılar, moleküler çalışmalar ve tedavi seçenekleri nedeniyle hastalarda mortalite oranları azalmaktadır. Dünyada ölüm nedenleri arasında her iki cinsiyet için tahmini 44.000 ölüm ile 24. sırada olduğu bildirilmiştir (17).

Papiller tiroid kanseri (PTK), genel olarak üçüncü dekad ile beşinci dekad arasında tanı almakta ve kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha fazla görülmektedir (18, 19). Hastaların çoğunluğunun 55 yaşından küçük olduğu ve tanı konulduğundaki medyan yaşın kadınlarda 40 ve erkeklerde 44 olduğu belirtilmiştir.10 yıllık sağkalım oranları, özellikle 45 yaşından küçük hastalarda %95'i geçmekte iken PTK beyaz ırkta siyah ırka oranla daha sık görülmektedir (20).

Etiyolojisi

Çocukluk ve ergenlik döneminde ekternal radyasyona maruziyetin yetişkin dönemde bile PTK gelişimini arttırdığı risk faktörü olarak kanıtlanmıştır (21). Bu radyasyon çocukluk çağı malignitelerinin tedavisi esnasında kullanılabildiği gibi nükleer silahlar ya da nükleer enerji santrali kazalarından da kaynaklanabilir (22). İleri yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü PTK için risk faktörlerinden olup familyal adenomatöz polipozis, Carney kompleksi, Cowden sendromu gibi bazı ailesel genetik hastalıklarda tiroid kanseri riskinde artış görülmektedir (11, 23). Otoimmün tiroidit olan vakalarda tiroid stimülan hormon (TSH) düzeylerinin artması ve proinflamatuar sitokinlerin, oksidatif stresin artışıyla tümör oluşumunun artabileceği belirtilmiştir. Bu hastalarda PTK gelişimi serum TSH ile ilişkili bulunmuş olup antitiroid antikorların varlığı ile ilişkili bulunmamıştır (24).Göreceli olarak önemi az olmakla birlikte tam olarak kanıtlanamayan risk faktörleri de mevcut olup bunlar; hepatit C ilişkili kronik hepatit, parite artışı ve ilk gebelik yaşının yüksek olması, obezite ve fazla kilolu olmaktır (25, 26).

Patogenezi

Papiller tiroid kanserinin (PTK) karsinogenezisinde birkaç model üzerinde durulmakta olup bunlardan ilki çok basamaklı karsinogenezistir. Burada foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserlerinin gelişiminde esas olarak iki sinyal yolağındaki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz (MAPK) ve fosfotidilinositol 3-kinaz'dır (PI3K- AKT) (27). PTK hastalarının yaklaşık %70'inde RAS ya da BRAF (v-Raf Murin Sarkomu Viral Onkogen Homolog B) protoonkogenlerindeki nokta mutasyonlar ya daRET (Rearranged During Transfection) protoonkogenindeki kromozomal olarak yeniden düzenlenmeler olduğu görülmüştür (28). İkinci model olarak kanser kök hücre karsinogenezisiyle ilgili yapılmış olan araştırmalarda kanser kök hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (29). Üçüncü model fetal hücre karsinogenezisi modeli olup kanser hücrelerinin tirositler yerine fetal tiroid hücre kalıntılarından kaynaklandığı belirtilmektedir (30).

Son yıllarda patogenezde moleküler mekanizmaların etkili olduğu üzerinde de durulmaktadır. TERT(Telomeraz reverse transkriptaz), kanser hücrelerindeki telomerazı etkileyip telomerlerin uzunluğunu düzenlemekte olup PTK'da TERT promoter mutasyonu görülme oranı %12 bulunmuştur (31). Yapılmış olan bir meta-analizde TERT promoter mutasyonları PTK'daki agresif klinikopatolojiyle ilgili olduğunu göstermiştir (32).Ayrıca bazı araştırmalarda p53 dizisinde meydana gelen değişikliklerin tiroid kanserogenezinin erken evrelerinde rol oynayabileceğini göstermiş olup p53 mutasyonlarının PTK'ların yaklaşık olarak %40'ında olduğu bildirilmiştir (33).

Histopatolojik Özellikleri ve Varyantları

Papiller tiroid kanseri (PTK) makroskopik olarak çoğunlukla sert ve beyaz olup kalsifikasyon, nekroz veya kistler de görülebilmekte olup mikroskopik açıdan hücreler küboid şekillidir. İçerdikleri intra-nükleer sitoplazmik inklüzyonlar (Orphan Annie nükleusları) tanı koydurucu olup mikroskopide kalsifiye depozitler olarak görülen psammoma cisimcikleri de görülebilmektedir. Kanser hücrelerinin çekirdeklerinde ince şekildeki kromatin çekirdek içine dağılmış durumdadır. Nükleer overlapping, eozinofilik inklüzyon ve groove PTK açısından tanısal kabul edilmektedir. Şeffaf nükleuslar %80 oranındayken intranükleer psödoinklüzyonlar %80-85 ve nükleer groove daPTK'nın neredeyse tamamına yakınında görülmektedir (34).Multifokalite ve multisentrite sık izlenmekte olup multifokalite varlığında lenf nodu metastazı riskiartar. PTK'da tümör boyutu≤1 cm olup kapsül invazyonunun ve lenf

nodu metastazının olmaması durumunda papiller mikrokarsinom adını alır.Papiller mikrokarsinomun prognozu PTK'ya kıyasla daha iyi görülmektedir (25).

Papiller tiroid kanserinde (PTK) farklı patolojik varyantlar bulunmakta olup bu varyantlar şunlardır;

-**Foliküler Varyant:** PTK'nın yaklaşık %10 oranı ile en sık görülen varyantı olarak kabul edilmektedir. Bu varyantta tümör hücreleri küçük-orta boyutta foliküler yapılara sahip olup sitolojik açıdan tipik PTK tümör hücresinin özelliğini sergilemektedir. Bu varyant klasik PTK'dan daha küçük yapıda ve daha az bölgesel lenf nodu metastazı göstermesine rağmen sağ kalım ve nüks açısından klasik PTK ile aynı özelliktedir (35).

-**Tall-cell Varyant:** Tümör hücrelerinin sitoplazmasında onkositik yapılar bulunmakta olup hücre boyları enlerinden yaklaşık 2-3 kat daha büyüktür. Bu varyantta tümör hücrelerinin mitotik aktivitesi yüksek olup vasküler invazyonu fazla ve agresiftir. PTK'nın %1'ini oluşturan tall-cell varyant yaşlılarda daha sık görülmektedir (36).

-**Diffüz Sklerozan Varyant:** Çocuklarda ve genç yaşlarda daha sık görülmekte olup prognozu uzak metastazının sık görülmesinden dolayı daha kötü seyretmektedir (37).

-**Papiller Mikrokarsinom:** Tümör çapı ≤1 cm olup prognozu iyi seyirlidir (36).

-**Kolumnar Varyant:** Mikroskopik olarak köşeli hücrelerin görüldüğü bu varyant medikal ve cerrahi olarak agresif tedavi gerektirir. %90 oranında uzak metastaz gösterdiği için kötü seyirlidir (37).

-**Trabeküler/Solid Varyant:** Tiroidin nadir görülen benign neoplazmı olup çocuklukta daha sık görülmektedir (37).

Klinik Bulgular

Hastalar genellikle boyunda ağrısız büyüyen kitle nedeniyle hekime başvururlar. Bunun dışında herhangi bir sebepten ötürü boyun bölgesine yapılmış olan radyolojik görüntülemelerde tümör insidental saptanır. Hastaların semptomları çoğunlukla primer tümörün komşuluğunda bulunan anatomik yapılara invazyonu ya da lateral boyun lenf

nodlarına metastazı sebebiyle ortaya çıkar. Hastaların boynundaki kitlenin etkisiyle baskı ya da boğulma hissi görülebileceği gibi nadir de olsa laringeal sinire invazyon sonucunda ses kısıklığı ile de başvurabilirler. Bazen hastaların kitleleri trakeaya doğru büyüyebilir ve bunun sonucunda da hemoptizi, hava yolunda tıkanıklık görülebilir (38). Fizik muayenede boyunda sertlik ve lenfadenopati (LAP)saptanabilir. Uzak metastazla sık karşılaşılmamakla beraber en çok akciğer, kemik, karaciğer ve beyin metastazı yapabilir (25).

Hekime başvuran hastalarda malignite açısından araştırılması gerekli olan durumlar şöyledir:

- 70 yaşın üzerinde ya da 20 yaşın altındaki hastalarda nodül tespit edildiğinde,
-Hastalarda disfaji ya da ses kısıklığı varlığında,
-Boyun bölgesine radyasyon öyküsünün varlığında,
-Erkek cinsiyet,
-USG'de kitlenin düzensiz sınırlarının olması, palpasyonda ise sert ve fikse ise,
-Servikal LAP'ın eşlik ettiği durumlarda,
-Hastanın hikayesinde tiroid kanseri öyküsü olduğunda (39).

Tanı

Tiroid kanserleri tiroid nodülüyle tanı almakta olup nodüllerin çok küçük bir kısmı malign özelliktedir. Bir tiroid nodülünün malign karakterde olma riski %5 ile %15 arasında değişiklik göstermekte olup boyutu büyük nodül varlığında, erkek cinsiyette ve ileri yaşın olması malignite riskini arttırmaktadır (40).PTK tanısında USG, tiroid sintigrafisi veİnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılmaktadır. Tiroid nodülü olan her hastaya USG önerilmektedir. USG multinodüler tiroid glandında aspirasyon açısından en uygun nodüllerin seçilmesinde çok değerli olup el ile hissedilemeyen küçük nodülleri veya LAP'ları tespit eder. Bunun dışında USG yardımıyla hastaların nodüllerinin boyutları da takip edilebilmektedir. USG'de nodülün hipoaktif olması, nodülün sınırlarının infiltratif ya da düzensiz biçimde olması, nodülün solid özellikte olması, nodülde kalsifikasyon görülmesi ve vasülaritede artış, çevredeki dokulara fiksasyon yapması malignite açısından hekimlerde uyarıcı olmaktadır (41).PTK'nın tanısında USG dışındaki diğer görüntüleme yöntemleri rutinde kullanılmamasına rağmen ses kısıklığında, disfajide, dispne gibi bası semptomları varlığında önerilebilir (42). Malignite için şüpheli görülen nodüllere USG eşliğinde İİAB yapılması önerilmekte olup PTK tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (43). İİAB'yle nodülün sitolojik yapısı değerlendirilebilir, şüpheli lenf nodu var ise cerrahi öncesinde

metastaz açısından değerlendirilmesi için tiroglobulin (Tg) yıkama yapılabilir (44). İİAB'de "gerçek" papiller yapılar, tabaka benzeri mimarinin görülmesi, berraklaşmış kromatin ve nükleer genişleme varlığı, "groove" ve nükleer inklüzyonların varlığı PTK için tipik kabul edilmektedir (45).Operasyon sonrası incelenen materyaller ile ilişkilendirildiğinde İİAB ile PTK tanısının doğruluk oranı yaklaşık %90 olarak bildirilmiştir (46).Tiroid nodülü olan her hastada TSH bakılmalıdır. Normal ya da yüksek serum TSH değeri malignite potansiyelinin arttırırken düşük TSH değerinde genellikle diğer durumlara göre benign olma durumu daha yüksek olduğu saptanmıştır (47).

Tedavi

Cerrahi girişim PTK'da birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Cerrahi müdahale seçenekleri primer tümörün boyutu ve lenf nodlarına metastaz varlığına göre değişebilmekte olup hemitiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomi (TT) yapılmaktadır (48).Operasyonun hipoparatiroidizmin gelişmemesi ve tekrarlayan laringeal sinir yaralanma riskinin en aza indirilebilmesi için deneyimli bir tiroid cerrahı tarafından yapılması önerilmektedir (49). Tümörün büyüklüğü farketmeksizin PTK tanısı alan hastaların çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü var ise TT yapılması gerekmektedir. Düşük riskli <1 cm olan PTK'da kontralateral lobunda çıkarılması için net göstergeler yoksa lobektomi uygulanması önerilmektedir. Ancak kontralateral lobda klinik açıdan belirgin tiroid kanserinin varlığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsünün olması, ailede tiroid kanseri öyküsünün olması ya da takip esnasında şüpheye düşürecek görüntüleme anormallikleri varsa TT yapılmalıdır. Düşük riskli 1-4 cm arasındaki PTK'da TT ya da lobektomi tercih edilebilmektedir. Bölgesel lenf nodunda metastaz PTK'da %50 oranında bulunmakta olup bu hastaların uzun dönem sağkalımı azalmış ve rekürrens oranları da yüksek bulunmuştur. Santral ya da lateral kompartmanlarda klinik ya da radyolojik lenf nodu pozitifliği var ise terapötik lenfadenektominin yapılması önerilir (47). TT'de tiroid bezinin tamamı rezeke edildiği için lobektomiye oranla daha düşük rekürrens oranı sağlanarak sağkalımı iyileştirmektedir (50). Fakat TT'de iatrojenik hipoparatiroidizm ya da rekürren laringeal sinirin hasar riskini arttığı için morbidite riski artar (51). PTK tanılı hastaların %60-85'inde papiller odaklar her iki tiroid lobunda da bulunduğu için tek taraflı yapılan cerrahilerde karşı lobda rekürrens olma sıklığı %5-10 arasında değişiklik göstermektedir. Bu yüzden boyutu 4 cm'den büyük olan tümörlerde, tiroid dışına uzanım ya da metastaz varlığında TT önerilir (52).

Postoperatif radyoaktif iyot (RAI) ile ablasyon yapılması PTK hastalarında tercih edilmektedir. RAI tedavisinde amaç; mikroskobik ya da makroskobik olarak rezidü kalan tümör dokusunun yok edilmesi, bölgesel rekürrens riskinin azaltılması ve uzun dönemde sağ kalımın arttırılmasıdır (53). Tiroid dokusu kanda bulunan iyotu tutma özelliğine sahip olduğu için RAI'de kandan normal iyot gibi alınmakta ve tiroid foliküler hücrelerinde konsantre edilmektedir. RAI tedavisi, PTK'da kalan doku ablasyonu, adjuvan tedavi ya da ameliyat edilemeyen hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. RAI tedavisi rutin olarak her hastaya önerilmez ve Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzunda yer alan hastalık riskine göre verilmesi gerekmektedir. Düşük risk bulunan hastalara RAI tedavisi önerilmez. ATA'ya göre orta risk bulunan hastalara uygulanan RAI tedavisinin faydasını gösteren sınırlı çalışma olduğu için seçilmiş hastalarda önerilir (47). ATA'ya göre yüksek risk bulunan hastalarda TT sonrasında rutin RAI tedavisi önerilir (54). Gebelik ve laktasyon RAI tedavisinde mutlak kontrendikasyondur. Fetal tiroid dokusu 10-12 hafta arasında işlevsel olduğu için RAI ile tahrip edilebilmektedir. RAI bu nedenle tedavinin 72 saat öncesinde yapılmış olan gebelik testi negatif ise ya da cerrahi sterilizasyon öyküsü varsa uygulanması önerilmektedir (55).

Lobektomi veya TT operasyonu uygulanan hastaların hormon eksikliğinin olmaması için, tümörün yeniden büyümesini baskılayabilmek amacıyla operasyon sonrasında ATA klavuzunun önerdiği hedefler doğrultusunda levotiroksin tedavisine gereksinim vardır (47).Operasyon öncesinde yapılan İİAB örneğinde BRAFV600e mutasyonu bulunursa nodüllere daha geniş cerrahi tedavi önerilir. Postoperatif histopatolojik PTK saptanmış ise multidisipliner değerlendirilip RAI tedavisi gerekliliğine karar verilir. Ayrıca bu hastalarda TSH supresyon tedavisi ve yakın izlem planlanır (56).

Prognoz

Papiller tiroid kanserinde (PTK) kötü prognostik faktörler şöyledir; tanı anındaki ileri yaş, erkek cinsiyet, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı, agresif histopatolojik tip,tümörün diferansiyasyon derecesi, büyük tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, tiroid kapsül invazyonu ve ekstratiroidal büyümedir. Hastalığın yönetimi ve tedavisinde agresif bir yaklaşımla hastaların yaklaşık %90'ında kür elde edilmektedir (57). Tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı %30-80 oranında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (58). PTK'da damar invazyonu daha düşük oranlarda olduğu için uzak organ metastazlarının görülmesi nadir olup vakaların %1-2'sinde genellikle akciğer ve kemiklere metastaz yapmaktadır. Tanı yaşının 20'nin altında ya da 60'ın üstünde olduğunda metastaz riski

artmaktadır. Sağ kalım için en önemli faktör uzak metastazın varlığı olarak kabul edilmektedir. Uzak organlara metastaz yapılan hastalarda mortalitenin %43-90 arasında değişiklik gösterdiği saptanmıştır (59). PTK'da hastalar uzun dönem içerisinde %90-95 oranında sağkalıma sahiptir. Mortalite çoğunlukla ileri evre metastatik hastalıkla ilişkili olup bu oran düşük olmasına karşın hastaların %20-30'unda rekürren hastalık görülmektedir. Rekürren hastalık genellikle bölgesel servikal lenf nodlarında, tiroid yatağında ya da nadir olsa da uzak organlardaki metastaz şeklinde görülmektedir (60).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 01.01.2005-01.08.2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden takipli hemitiroidektomi yapılarak multifokal PTK tanısı alan 146 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmamız için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 2023/365 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1- 18 yaş üstü olması
2- Hemitiroidektomi ile histopatolojik tanısı multifokal PTK olması
3- Tedavi öncesi ve sonrası verileri tam olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1- 18 yaşın altındaki hastalar
2- Dosya ve labaratuar verilerine ulaşılamayan hastalar

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

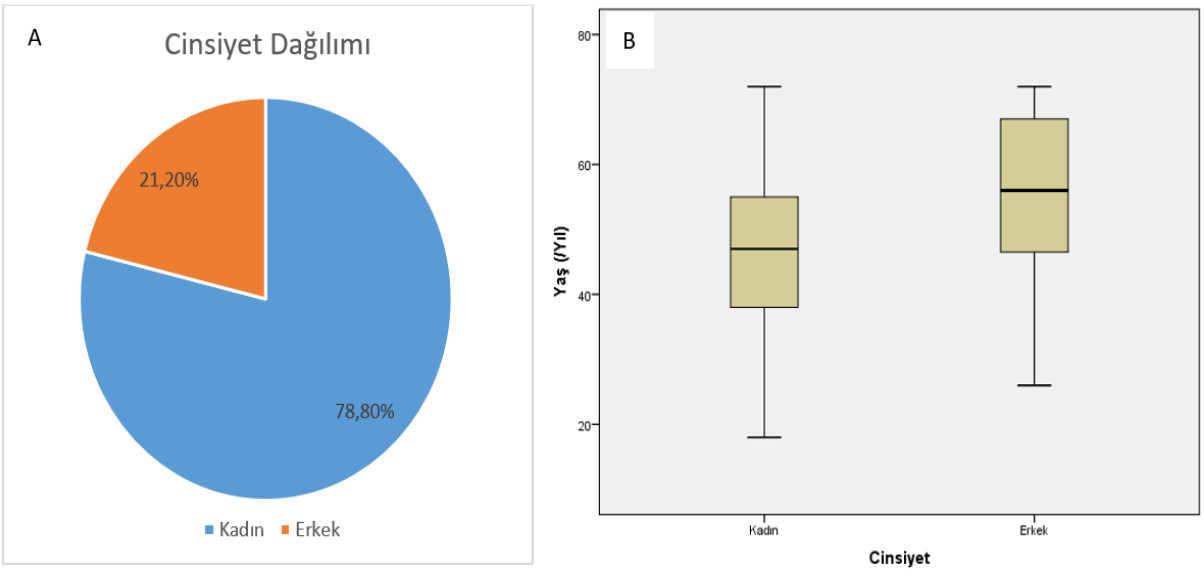
Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSSInc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler sayı(n) ve yüzde(%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma(SS) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Ki-Kare analizi ve Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. Sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişki uygunluğuna göre bağımsız gruplarda T testi ile incelendi.

Patoloji sonuçları arasındaki uygunluğun değerlendirmesinde Cohen'in Kappa istatistiği kullanıldı. Yapılan analizlerde *P* değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın 115'i (%78,8) kadın, 31'i (%21,2) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 48,30±12,39 yıl iken yaş ortalaması erkeklerde 54,35±13,92 yıl kadınlarda ise 46,67±11,48 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı. A: Cinsiyetlerin dağılımı, B: Yaşların cinsiyetlere göre dağılımı

Hastaların hastalıklarına ait operasyon öncesi özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların hastalıklarına yönelik klinik özelliklerinin dağılımı

		n(%)
Hormonal durum	**Ötiroidi**	118 (%80,8)
	Hipertiroidi	6 (%4,1)
	Hipotiroidi	4 (%2,7)
	Subklinik hipertiroidi	9 (%6,2)
	Subklinik hipotiroidi	9 (%6,2)
Hashimato tiroiditi (n:143)	**Yok**	86 (%60,1)
	Var	57 (%39,9)
Anti-Tiroglobin (n:130)	**Negatif**	93 (%71,5)
	Pozitif	37 (%28,5)
Anti-TPO (n:124)	**Negatif**	80 (%64,5)
	Pozitif	44 (%35,5)
Tiroid ultrasonografisi	**Normal**	10 (%6,8)
	Multinodüler Guatr	99 (%67,8)
	Tek nodül	37 (%25,3)
Ultrasonografide patolojik LAP	**Yok**	143 (%97,9)
	Var	3 (%2,1)
Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (n:120)	**Yetersiz**	8 (%6,7)
	Benign	9 (%7,5)
	Önemi belirsiz atipi	25 (%20,8)
	Foliküler neoplazi	65 (%54,2)
	Malignite şüphesi	13 (%10,8)

LAP: Lenfadenopati, **TPO:** Tiroid Peroksidaz.

Hastaların operasyon sonrası histopatolojik özelliklerinin dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaların histopatolojik özelliklerinin dağılımı

		n(%)
Lenfositiok tiroidit	**Yok**	81 (%55,5)
	Var	65 (%44,5)
Kapsül invazyonu (n:145)	**Yok**	120 (%82,8)
	Var	25 (%17,2)
Lenfovasküler invazyon (n:144)	**Yok**	143 (%97,9)
	Var	1 (%0,7)
Perinöral invazyon (n:144)	**Yok**	142 (%98,6)
	Var	2 (%1,4)
Lenf nodu metastazı (n:91)	**Yok**	88 (%96,7)
	Var	3 (%0,3)
Tümör boyutu	**< 1 cm**	86 (%58,9)
	≥ 1 cm	60 (%41,1)
Fokalite durumu	**Unifokal**	96 (%65,8)
	Multifokal	50 (%34,2)
Tümör varyantı	**Klasik**	46 (%31,5)
	Foliküler	67 (%45,9)
	Mikst	12 (%8,2)
	Onkositik	7 (%4,8)
	Agresif	6 (%4,1)
	Okkült	8 (%5,5)

Hastaların patoloji sonuçlarına göre 113'üne (%77,4) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştır. Ayrıca yine patoloji sonuçlarına göre 77'sine(%52,7) RAI tedavisi uygulanmıştır. Hastaları tamamlayıcı tiroidektomi yapılan (n:113) ve yapılmayan (n:33) grup olarak ikiye ayırarak gruplar arasında operasyon öncesi çeşitli özelliklerin dağılımı ve karşılaştırma analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Buna göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılan ve yapılmayan grup arasında yaş, cinsiyet, hormonal durum, Anti-Tiroglobin durumu, tiroid USG görünümü ve USG'de LAP varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Öte yandan tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta hashimato tiroiditi sıklığı tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta Anti-TPO pozitifliği sıklığı tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. İİAB sonuçları bakımından da gruplar arasında istatistiksel anlamlı

farklılık saptanmış olup yapılan ikili grup karşılaştırmalarında tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan grupta İİAB sonucunun benign bakımından da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup yapılan ikili grup karşılaştırmalarında tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan grupta İİAB sonucunun benign gelme oranı, tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta ise önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi ve malignite şüphesi gelme oranı anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (sırasıyla p=0,004; 0,014; 0,023).

Tablo 3. Tamamlayıcı tiroidektomi varlığına göre gruplar arasında hastalıklarına yönelik klinik özelliklerinin dağılımı

		Tamamlayıcı tiroidektomi varlığı		p
		(+)	(-)	
Yaş (/yıl)		48,21±12,53	48,61±12,11	0,873*
Cinsiyet	**Kadın**	87 (%77,0)	28 (%84,8)	0,332**
	Erkek	26 (%23,0)	5(%15,2)	
Hormonal durum	**Ötiroidi**	90 (%79,6)	28 (%84,8)	0,538**
	Hipertiroidi	6 (%5,3)	-	
	Hipotiroidi	3 (%2,7)	1 (%3,0)	
	Subklinik hipertiroidi	8 (%7,1)	1 (%3,0)	
	Subklinik hipotiroidi	6 (%5,3)	3 (%9,1)	
Hashimato tiroiditi	**Yok**	60 (%54,5)	26 (%78,8)	**0,013****
	Var	50 (%45,5)	7 (%21,2)	
Anti-Tg	**Negatif**	66 (%68,0)	27 (%81,8)	0,130**
	Pozitif	31 (%32,0)	6 (%18,2)	
Anti-TPO	**Negatif**	51 (%56,0)	29 (%87,9)	**0,001****
	Pozitif	40 (%44,0)	4 (%12,1)	
Tiroid USG	**Normal**	-	10 (%30,3)	0,001**
	Multinodüler Guatr	86 (%76,1)	13 (%39,4)	
	Tek nodül	27 (%23,9)	10 (%30,3)	
USG'de patolojik LAP	**Yok**	110 (%97,3)	33 (%100,0)	0,344**
	Var	3 (%2,7)	-	
İİAB	**Yetersiz**	6 (%6,5)	2 (%7,1)	**0,029*****
	Benign	3 (%3,3)	6 (%21,4)	
	Önemi belirsiz atipi	22 (%23,9)	3 (%10,7)	
	Foliküler neoplazi	50 (%54,3)	15 (%53,6)	
	Malignite şüphesi	11 (%12,0)	2 (%7,1)	

USG: Ultrasonografi; **LAP:** Lenfadenopati, **TPO:** Tiroid Peroksidaz; **İİAB:**İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**; *Bağımsız gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***:Fisher-Freeman-Halton testi.**

Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında histopatolojik özelliklerin dağılımı ve fark analizi Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Tamamlayıcı tiroidektomi varlığına göre gruplar arasında histopatolojik özelliklerinin dağılımı

		Tamamlayıcı tiroidektomi varlığı		p
		(+)	(-)	
Lenfositiok tiroidit	**Yok**	61 (%54,0)	20 (%60,6)	0,501*
	Var	52 (%46,0)	13 (%39,4)	
Kapsül invazyonu	**Yok**	89 (%79,5)	31 (%93,9)	0,053*
	Var	23 (%20,5)	2 (%6,1)	
Lenfovasküler invazyon	**Yok**	110 (%99,1)	33 (%100,0)	1,000**
	Var	1 (%0,9)	-	
Perinöral invazyon	**Yok**	109 (%98,2)	33 (%100,0)	1,000**
	Var	2 (%1,8)	-	
Lenf nodu metastazı	**Yok**	55 (%94,8)	33 (%100,0)	0,551**
	Var	3 (%5,2)	-	
Tümör boyutu	**< 1 cm**	56 (%49,6)	30 (%90,9)	**0,001***
	≥ 1 cm	57 (%50,4)	3 (%9,1)	
Fokalite durumu	**Unifokal**	69 (%61,1)	27 (%81,8)	**0,027***
	Multifokal	44 (%38,9)	6 (%18,2)	
Tümör varyantı	**Klasik**	32 (%28,3)	14 (%42,4)	**0,001****
	Foliküler	56 (%49,6)	11 (%33,3)	
	Mikst	12 (%10,6)	-	
	Onkositik	7 (%6,2)	-	
	Agresif	6 (%5,3)	-	
	Okkült	-	8 (%24,2)	

***Ki-Kare testi; **Fisher-Freeman-Halton testi.**

Buna göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında patolojik incelemede lenfosittik tiroidit varlığı, kapsül invazyonu varlığı, perinöral invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Öte yandan tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta tümör boyutunun 1cm'den büyük olma oranı tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Yine tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta tümörün multifokal olma oranı tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında tümör varyantları bakımından da istatisitksel anlamlı farklılık izlenmiştir. Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında klasik ve foliküler tiplerin oransal dağılımlarında anlamlı fark

izlenmemiştir. Bulunan istatistiksel farkın mikst, onkositik ve agresif tümörlerin tamamlayıcı tiroidektomi grubunda izlenmesi ve öte yandan okkült tipin tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan grupta izlenmesinden dolayı olduğu saptanmıştır.

Tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu yapılan hastalarda (n:113) ikinci patoloji sonucunda 71'i (%62,8) benign olarak izlenmişken 42'si (%37,2) malign olarak izlenmiştir. Tamamlayıcı tiroidektomi sonucu ile çeşitli klinik özelliklerin karşılaştırmalı analizi Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. İkinci patoloji sonucuna göre gruplar arasında çeşitli klinik özelliklerin dağılımı

		İkinci patoloji sonucu		**p**
		Benign	Malign	
Yaş (/yıl)		46,59±12,25	50,95±12,66	0,074*
Cinsiyet	**Kadın**	54 (%76,1)	33 (%78,6)	0,759**
	Erkek	17 (%23,9)	9 (%21,4)	
Hormonal durum	**Ötiroidi**	57 (%80,3)	33 (%78,6)	0,590***
	Hipertiroidi	4 (%5,6)	2 (%4,8)	
	Hipotiroidi	2 (%2,8)	1 (%2,4)	
	Subklinik hipertiroidi	6 (%8,5)	2 (%4,8)	
	Subklinik hipotiroidi	2 (%2,8)	4 (%9,5)	
Hashimato tiroiditi	**Yok**	40 (%58,8)	20 (%47,6)	0,252**
	Var	28 (%41,2)	22 (%52,4)	
Anti-Tg	**Negatif**	44 (%71,0)	22 (%62,9)	0,411**
	Pozitif	18 (%29,0)	13 (%37,1)	
Anti-TPO	**Negatif**	35 (%60,3)	16 (%48,5)	0,273**
	Pozitif	23 (%39,7)	17 (%51,5)	
Tiroid USG	**Multinodüler Guatr**	47 (%66,2)	39 (%92,9)	**0,001****
	Tek nodül	24 (%33,8)	3 (%7,1)	
USG'de patolojik LAP	**Yok**	69 (%97,2)	41 (%97,6)	1,000***
	Var	2 (%2,8)	1 (%2,4)	
İİAB	**Yetersiz**	3 (%5,4)	3 (%8,3)	0,893***
	Benign	2 (%3,6)	1 (%2,8)	
	Önemi belirsiz atipi	15 (%26,8)	7 (%19,4)	
	Foliküler neoplazi	30 (%53,6)	20 (%55,6)	
	Malignite şüphesi	6 (%10,7)	5 (%13,9)	

USG: Ultrasonografi; **LAP:** Lenfadenopati, **TPO:** Tiroid Peroksidaz; **İİAB:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**; *Bağımsız gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***:Fisher-Freeman-Halton testi.**

Buna göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastalarda ikinci patoloji sonucu benign ve malign gelen hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, hormonal durum, anti-Tg, anti-TPO, USG'de patolojik LAP varlığı ve İİAB sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Öte yandan ikinci patoloji sonucu malign gelen hastalarda USG'de multinodüler guatr saptanmış olma oranı, patoloji sonucu benign gelen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tamamlayıcı tiroidektomi sonucu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırmalı analizi Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. İkinci patoloji sonucuna göre gruplar arasında histopatolojik özelliklerinin dağılımı

		İkinci patoloji sonucu		p
		Benign	Malign	
Lenfositiok tiroidit	**Yok**	42 (%59,2)	19 (%45,2)	0,151*
	Var	29 (%40,8)	23 (%54,8)	
Kapsül invazyonu	**Yok**	60 (%84,5)	29 (%70,7)	0,082*
	Var	11 (%15,5)	12 (%29,3)	
Lenfovasküler invazyon	**Yok**	69 (%98,6)	41 (%100,0)	1,000**
	Var	1 (%1,4)	-	
Perinöral invazyon	**Yok**	68 (%97,1)	41 (%100,0)	0,530**
	Var	2 (%2,9)	-	
Lenf nodu metastazı	**Yok**	30 (%93,8)	25 (%96,2)	1,000**
	Var	2 (%6,3)	1 (%3,8)	
Tümör boyutu	**< 1 cm**	34 (%47,9)	22 (%52,4)	0,644*
	≥ 1 cm	37 (%52,1)	20 (%47,6)	
Fokalite durumu	**Unifokal**	43 (%60,6)	26 (%61,9)	1,000*
	Multifokal	28 (%39,4)	16 (%38,1)	
Tümör varyantı	**Klasik**	22 (%31,0)	10 (%23,8)	0,713**
	Foliküler	33 (%46,5)	23 (%54,8)	
	Mikst	9 (%12,7)	3 (%7,1)	
	Onkositik	4 (%5,6)	3 (%7,1)	
	Agresif	3 (%4,2)	3 (%7,1)	
	Okkült	-	-	

***Ki-Kare testi; **Fisher-Freeman-Halton testi.**

Buna göre tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastalarda ikinci patoloji sonucu benign ve malign gelen hasta grupları arasında histopatolojik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Birinci patoloji sonucunda tümör boyutu 1 cm'nin üzerinde olan 57 hastanın 20'sinde (%35,0) ikinci patoloji sonucu malign gelmişken, birinci patolojide tümör boyutu 1 cm'nin altında olan 56 hastanın 22'sinde (%39,3) ikinci patoloji sonucu malign gelmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Birinci patoloji sonucunda multifokal tümör izlenen 44 hastanın 16'sında (%36,4) ikinci patoloji sonucu malign izlenmişken, birinci patolojide unifokal tümör izlenen 69 hastanın 26'sında (%37,7) ikinci patoloji sonucu malign gelmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Birinci patoloji sonucunda tümör boyutu 1cm'den küçük ancak multifokal olan 18 hastanın 8'inde (%44,4) unifokal olan 38 hastanın 14'ünde (%36,8) ikinci patolojide malignite tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,586).

Birinci patoloji sonucunda klasik varyant izlenmiş olan 32 hastanın 10'unda (%31,3) ikinci patoloji sonucunda malignite saptanmışken, foliküler varyant izlenmiş olan 56 hastanın 23'ünde (%41,1) malignite saptanmıştır. İkinci patolojide malignite saptanma oranı ilk patoloji sonucunda mikst varyant olanlarda %25,onkositik varyant olanlarda %42,8 ve agresif tip olanlarda %50,0 olarak izlenmiş olmasına karşın malignite izlenme sıklıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,713).

İkinci patoloji sonucuna göre malignite tanısı saptanan 42 hastanın patoloji sonuçlarındaki tümör varyantlarının dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olan ve malignite saptanan hastalarda tümör varyantlarının dağılımı

İkinci patoloji sonuçları		**n(%)**
Tümör varyantı	**Klasik**	12 (%28,6)
	Foliküler	23 (%54,8)
	Mikst	4 (%9,5)
	Onkositik	2 (%4,8)
	Agresif	-
	Okkült	1 (%2,4)

İkincil operasyon sonrası malignite saptanmış olan olguların birinci ve ikinci patolojilerinde tümör varyantlarının karşılaştırmalı dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Buna göre birinci patoloji sonucu klasik varyant gelen hastaların %60'ında ikinci patoloji sonucu benzer gelmişken bu oran foliküler varyantta %73,9 mikst varyantta %33,3 ve onkositik varyantta da %33,3 olarak izlenmiştir. Birinci patoloji sonucunda agresfi varyant izlenen ve tamamlayıcı tiroidektomi sonrasında malignite izlenen hastaların hiçbirinde ikinci patoloji sonucu agresif varyant olarak izlenmemiştir. Birinci patoloji sonucu okkült varyant izlenen hastaların hiçbiri tamamlayıcı tiroidektomiye gitmemesine karşın ikinci patoloji sonucu okkült tip olan 1 hasta saptanmıştır. İki patoloji sonucu varyantlar arası ilişki Cohen'in kappa testi ile değerlendirilmiş olup Kappa değeri: 0,243 olarak saptanmıştır. Düşük anlaşma olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8. Birinci ve ikinci patoloji sonuçlarındaki tümör varyantlarının karşılaştırılması

İkinci patoloji	Birinci patoloji						
	Klasik	Foliküler	Mikst	Onkositik	Agresif	Okkült	
Klasik	6 (%60,0)	3 (%13,1)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0	12 (%28,6)
Foliküler	3 (%30,0)	17 (%73,9)	0	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0	23 (%54,8)
Mikst	1 (%10,0)	2 (%8,7)	1 (%33,3)	0	0	0	4 (%9,5)
Onkositik	0	0	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0	0	2 (%4,8)
Agresif	0	0	0	0	0	0	0 (%0,0)
Okkült	0	1 (%4,3)	0	0	0	0	1 (%2,4)
	10 (%23,8)	23 (%54,8)	3 (%7,1)	3 (%7,1)	3 (%7,1)	0 (%0,0)	42

Ağırlıklandırılmış Kappa: 0,243; SH: 0,116; %95GA:0,014-0,471

TARTIŞMA

Endokrin kanserleri arasında en sık görülen tiroid kanseri dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir. DTK, tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %95'ini oluşturmakta ve PTK da en sık görülen alt tipi olarak karşımıza çıkmaktadır (61). USG yardımıyla nodülün tespiti, ilk tanı yöntemi olmasına karşın kesin tanı için İİAB yapılması gerekmektedir. Tedavide ise standart olarak ilk cerrahi önerilmektedir (62). DTK'nın cerrahi tedavisi ise halen tartışmalıdır. Bazı cerrahlar TT'den daha az kapsamlı bir ameliyatın (subtotal) yeterli olacağını düşünürken bazıları da TT yapılmasını önermektedir. Nüksler, distal metastazlar ve sağ kalım oranlarının TT'de daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (47,63). Herhangi bir patoloji nedeniyle TT dışında ameliyat yapılan hastalarda rezidü tiroid dokusunda nüks ya da rezidü hastalık riski taşır. Subtotal tiroidektomi sonrasında uzun süreli takip yapılan hastalarda %50'ye varan oranlarda rekürrensler olduğu bildirilmiştir (64). Ancak ülkemizde de benign veya şüpheli malignite tanısı olan hastaların çoğunluğuna halen subtotal tiroidektomi uygulanır. Subtotal tiroidektomi uygulanıp çıkarılan tiroid dokusunun patolojik incelemesinde malignite gözlenmesi ya da hastalığın nüks etmesi halinde kalan tiroid dokusunun tam olarak çıkarılması amacıyla tamamlayıcı tiroidektomi operasyonunun yapılması gerekir (65). Tamamlayıcı tiroidektomi gerektiren hastaların ameliyat sonrasındaki histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendiğinde yüksek oranlarda rezidü tümör olduğu saptanmıştır (66).

Rezidü dokunun reoperasyon yardımıyla TT ameliyatı olmamış hastalarda yapılması paratiroidlerin zarar görme ihtimalini artırır.Bununla birlikte yüksek doz RAI'nin pulmoner fibrozis, geçici kemik iliği supresyonu ve lösemi gibi yan etkileri de olduğu için bu olgularda en iyi çözüm tamamlayıcı tiroidektominin yapılmasıdır (67). PTK'nın muktifokal ve bilateral

olma olasılığı yüksek olduğu için böyle olgularda tamamlayıcı cerrahi uygulanmasını öneren çalışmalar mevcuttur (65). Sonuç olarak PTK tanısı konulan hastalarda primer tedavi yöntemi cerrahi olup hangi cerrahi türünün seçileceği ise tartışmalıdır. Biz çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomi uygulanan olguları histopatolojik, klinik ve laboratuar açısından değerlendirerek postoperatif dönemdeki durumlarına etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla 2005 ve 2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tanı ve takibi yapılan hemitiroidektomi yapılarak multifokal PTK tanısı alan 146 hasta araştırıldı.

Çalışmamıza dahil edilen 146 hemitiroidektomi uygulanan hastanın patoloji sonuçlarına göre 113'üne (%77,4) tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu yapılmıştı. Ayrıca 77'sine de (%52,7) RAI tedavisi uygulandığı saptandı. Hastalar tamamlayıcı tiroidektomi yapılan (n:113) ve yapılmayan (n:33) grup olarak ikiye ayrılarak da gruplar arasındaki farklılıkları da ortaya koymaya çalıştık.

Kluijfhout ve ark.'nın (68) yapmış olduğu bir çalışmada lobektomi yapılan hastaların yaklaşık %40 kadarı postoperatif patoloji raporlarında yüksek risk faktörü taşıdığı için tamamlayıcı tiroidektomi ihtiyacı gerektiğini vurgulamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise lobektomi yapılan hastalarda DTK oranı %28,9 olarak saptanmış ve bu hastaların %62,7'sine tamamlayıcı tiroidektomi yapıldığı saptanmıştır (69).

Papiller tiroid kanserinin (PTK) kadınlarda daha sık olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Londero ve ark.'nın (70) PTK tanısı alan hastalarla yapmış olduğu çalışmada kadın hasta sayısının, erkek hasta sayısına göre 2,9 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da PTK tanısı alanlarda kadın/erkek oranı 3,32:1 iken diğer bir çalışmada bu oran 3,14:1 olarak bildirilmiştir (71,72). Literatür incelendiğinde PTK'nın kadınlarda erkeklere oranla 4-4,8 arasında değişen oranlarda daha sık görüldüğünü gösteren araştırmalar da vardır (73,74). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 4,2 olarak saptanmıştır (75). Bizim çalışmamıza katılan hastaların %78,8 kadın ve %21,2 erkek cinsiyette olup kadın/erkek oranı 3,7 bulunmuş olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Tiroid kanserlerinde yaş önemli bir prognostik parametre olup 45 yaş üstündeki olguların daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (76). Boila ve ark.'nın (77) yapmış oldukları çalışmada yaş ortalamalarını 46,7 yıl saptanırken Scognamiglio ve ark.'nın (78) çalışmasında 46,9 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 48,30±12,39 yıl olarak saptanmış olup literatürle paralellik göstermektedir.

Tiroglobulin, PTK hastalarının takibinde kullanılan bir parametre olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada tiroglobulinin tanı anındaki değerinin çalışmaya katılan hastaların

çoğunluğunda normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir (79). Ahn ve ark.'nın (80) yapmış olduğu bir çalışmada PTK hastalarının tanı anındaki tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun ötiroid olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların operasyon öncesi değerleri incelendiğinde %80,8'inin ötiroidi, %28,5'inin de anti-TG pozitif olduğu tespit edildi. Ayrıca tiroid USG'lerini incelediğimizde %67,8'inin multinodüler guatr, %25,3'ünün tek nodüle sahip olduğu görülürken %6,8'i normal USG'si vardı. Sadece %2,1'inde USG'de patolojik LAP olduğu görüldü.

Multifokalite, PTK tanısı alan hastalarda%18 ile %87 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (81). Yapılan bir çalışmada multifokalite oranı %26,9 olarak saptanmıştır (82). Literatür incelendiğinde lenfovasküler invazyon oranı % 5-7 olarak bildirilmiş olup bazı kaynaklarda lenfovasküler invazyonun PTK'da tümör içi yayılım ile multifokal PTK gelişiminden sorumlu olduğu da düşünülmektedir. PTK'da tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı görülme sıklığı ise farklılık göstermekle beraber %50 oranına kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda operasyonda alınan tiroid dokusunun histopatolojik özellikleri incelendiğinde %44,5'inde lenfosittik tiroidit, %17,2'sinde kapsül invazyonu saptanırken %97,9'unda lenfovasküler invazyon, %98,6'sında perinöral invazyon görülmedi. %96,7'sinde lenf nodu metastazı bulunmazken %58,9'unun tümör boyutu < 1 cm olup %34,2'sinin multifokal olduğu saptandı.

Papiller tiroid kanserinin (PTK) 10'un üzerinde varyantı bulunduğu bildirilmiştir(10). Literatür incelendiğinde foliküler varyantın PTK'larda %20-30 oranında, onkositik varyantın %1-11 oranında görülebildiği belirtilmiştir (83). Hay ve ark.'nın (84) yapmış oldukları bir araştırmada ise mikrokarsinom varyantının yıllar içerisinde arttığı ve tüm PTK'ların %35'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 74 PTK vakası izlenmiş olup %48,6'sının konvensiyonel tip, %29,7'sinin papiller mikrokarsinom, %12,2'sinin onkositik varyant, %8,1'nin foliküler varyant olduğu saptanmıştır (85). Yapılan çalışmalarda foliküler varyant en sık görülen ikinci varyant olduğu belirtilmiştir (86). Bizim çalışmamızda hastaların tümör varyantı incelendiğinde %45,9'unda foliküler, %31,5'inde klasik, %8,2'sinde mikst, %5,5'inde okkült, %4,8'inde onkositik ve %4,1'inde agresif varyant saptandı. Çalışmamızda saptanan varyant oranlarının literatürle farklılık göstermesinin nedeni bazı varyantların bizim çalışmamızda olmamasına, çalışmaların yapıldığı popülasyonların farklılık içermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Tamamlayıcı tiroidektomi işleminin sağ kalım üzerinde olumlu etkisi net bir şekilde ortaya konamasa da tümörün multifokal yapısı tamamlayıcı tiroidektomiyi zorunlu kılar (87).

TT'den daha az cerrahi tedavi uygulanmış ve histopatolojik olarak tanı DTK gelmiş olan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılmaz ise hastaların önemli sayılacak bir kısmında tümör kalacağı ve bu hastaların da %22 ile %64 arasında değişen oranlarda rezidüel tümör görülebileceği belirtilmiştir (88-90). Yapılan bir çalışmada PTK nedeniyle tamamlayıcı tiroidektomi sonrası yapılan histopatolojik incelemede multifokalite %41,2 saptanırken karşı lobda tümör varlığı %37,5 olarak saptanmıştır (91). Başka bir çalışmada da multisentriklik %30, karşı lobda tümör varlığı ise papiller tiroid kanseri için %22,5 olarak saptanmıştır (87). Lefevre ve ark.'nın (92) yapmış olduğu çalışmada karşı lobda tümör saptanma oranı %21 iken Zohairy ve ark.'nın (93) çalışmasında bu oran %28,5 olarak bildirilmiştir. De Groot ve ark.'nın (28) 1 cm'den büyük kanser lezyonu olan lobektomi operayonu yapılan hastalarla yaptığı çalışmada %40'ında rezidü kanser dokusu bırakıldığı bildirilmiştir.Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde; Erdem ve ark.'nın (88) çalışmasında bu oran %46 olarak bildirilmiştir. Girgin ve ark.'nın (94) tamamlayıcı tiroidektomi yaptıkları hastalarda geride kalmış aynı lob ya da karşı lobun %27,45'inde rezidüel tümör saptanmıştır. Çolak ve ark.'nın (95) yaptıkları araştırmada karşı lobda tümör saptanma oranı %38,1 olarak bildirilmiştir. Sarohan'ın (96) yaptığı araştırmada subtotal tiroidektomi yapılan 12 hastanın patolojisinde 6 hastada rezidü tümör (%50) tespit edilirken, 6 hastada (%50) patoloji sonucu benign olarak tespit edilmiştir. Machens'in (97) tamamlayıcı tiroidektomi ile ilgili yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %22'sinde okkült tümör saptanmış olup ilk operasyonda multifokal kanseri bulunanlarda multifokal olmayanlara göre 17,4 kat artmış malignite riski olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamıza katılan 146 hemitiroidektomi yapılan hastanın patoloji sonuçlarına göre %77,4'üne tamamlayıcı tiroidektomi yapıldığı saptandı. Hastaları tamamlayıcı tiroidektomi yapılan (n:113) ve yapılmayan (n:33) grup olarak ikiye ayırarak gruplar arasında operasyon öncesi çeşitli özelliklerin dağılımı ve karşılaştırma analizlerini yaptığımızda; her iki grup arasında yaş, cinsiyet, hormonal durum, Anti-Tiroglobin durumu, tiroid USG görünümü, lenfositik tiroidit varlığı, kapsül invazyonu varlığı, perinöral invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığı, USG'de LAP varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta hashimato tiroiditi sıklığı, anti-TPO pozitifliği sıklığı, tümör boyutunun 1 cm'den büyük olma oranı, tümörün multifokal olma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan grupta İİAB sonucunun benign gelme oranı, tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta ise önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi ve malignite şüphesi gelme oranı anlamlı olarak yüksek izlendi.

Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda ikinci patoloji sonucu %62,8'inde benign olarak izlenmişken %37,2'sinde malignite saptanmıştır. İkinci patoloji sonucu malign gelen hastalarda USG'de multinodüler guatr saptanmış olma oranı, patoloji sonucu benign gelen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. İkinci patoloji sonucuna göre malignite tanısı saptanan hastaların patoloji sonuçlarındaki tümör varyantlarının dağılımı incelendiğinde %54,8'inde foliküler, %28,6'sı klasik ve %9,5'i mikst, %4,8'i onkositik ve 52,4'ü de okkült olarak belirlendi. İlk patoloji sonucu klasik varyant gelen hastaların %60'ında ikinci patoloji sonucu da benzer gelmişken bu oran foliküler varyantta %73,9 mikst varyantta %33,3 ve onkositik varyantta da %33,3 olarak izlendi. Birinci patoloji sonucunda agresfi varyant izlenen ve tamamlayıcı tiroidektomi sonrasında malignite izlenen hastaların hiçbirinde ikinci patoloji sonucu agresif varyant olarak izlenmezken ilk patoloji sonucu okkült varyant izlenen hastaların hiçbiri tamamlayıcı tiroidektomiye gitmemesine karşın ikinci patoloji sonucu okkült tip olan 1 hasta saptandı. İki patoloji sonucu varyantlar arası ilişki Cohen'in kappa testi ile değerlendirdiğimizde Kappa değeri:0,243 olarak saptanmış olup düşük anlaşma olarak değerlendirildi.

Literatür incelendiğinde PTK tedavisininde tek tipliliğin söz konusu olmadığı cerrahi kararın klinikopatolojik sonuçlara göre hastalara göre bireyselleştirilmiş olarak verilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.TT dışında yapılan ameliyatlara tamamlayıcı tiroidektomi işleminin uygulanmasıyla karşı lobda veya kalan rezidü tiroid dokusunda gözden kaçan malignitelerinin önüne geçileceği için tamamlayıcı tiroidektominin faydalı olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2005-2023 yılları arasında tanı konulup hemitiroidektomi yapılarak multifokal PTK tanısı alan 146 hasta incelendi. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları incelenerek hastaların demografik, laboratuvar ve patolojik bulguları arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Çalışmamıza katılan hastaların %78,8 kadın ve %21,2 erkek cinsiyette olup kadın/erkek oranı 3,7 bulunmuş olup hastaların ortalama yaşı 48,30±12,39 yıl olarak saptanmıştır.
2. Hastaların operasyon öncesi değerleri incelendiğinde %80,8'inin ötiroidi, %28,5'inin de anti-TG pozitif olduğu tespit edilmiştir. Tiroid USG'lerini incelediğimizde %67,8'inin multinodüler guatr, %25,3'ünün tek nodüle sahip olduğu görülürken %6,8'i normal USG saptanmıştır. Sadece %2,1'inde USG'de patolojik LAP olduğu görülmüştür.
3. Operasyonda alınan tiroid dokusunun histopatolojik özellikleri incelendiğinde %44,5'inde lenfosittik tiroidit, %17,2'sinde kapsül invazyonu saptanırken %97,9'unda lenfovasküler invazyon, %98,6'sında perinöral invazyon görülmemiştir. %96,7'sinde lenf nodu metastazı bulunmazken %58,9'unun tümör boyutu < 1 cm olup %34,2'sinin multifokal olduğu saptanmıştır.
4. Çalışmamızda hastaların tümör varyantı incelendiğinde %45,9'unda foliküler, %31,5'inde klasik, %8,2'sinde mikst, %5,5'inde okkült, %4,8'inde onkositik ve %4,1'inde agresif varyant saptanmıştır.

5. Çalışmamıza dahil edilen 146 hemitiroidektomi uygulanan hastanın patoloji sonuçlarına göre 113'üne (%77,4) tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu yapılmış olup 77'sine de (%52,7) RAI tedavisi uygulandığı saptandı.
6. Hastalar tamamlayıcı tiroidektomi yapılan (n:113) ve yapılmayan (n:33) grup olarak ikiye ayrılarak gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde; her iki grup arasında yaş, cinsiyet, hormonal durum, Anti-Tiroglobin durumu, tiroid USG görünümü, lenfosittik tiroidit varlığı, kapsül invazyonu varlığı, perinöral invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığı, USG'de LAP varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
7. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta hashimato tiroiditi sıklığı, anti-TPO pozitifliği sıklığı, tümör boyutunun 1 cm'den büyük olma oranı, tümörün multifokal olma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayan grupta İİAB sonucunun benign gelme oranı, tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta ise önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi ve malignite şüphesi gelme oranı anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.
8. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda ikinci patoloji sonucu %62,8'inde benign olarak izlenmişken %37,2'sinde malignite saptanmıştır. İkinci patoloji sonucu malign gelen hastalarda USG'de multinodüler guatr saptanmış olma oranı, patoloji sonucu benign gelen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
9. İkinci patoloji sonucuna göre malignite tanısı saptanan hastaların patoloji sonuçlarındaki tümör varyantlarının dağılımı incelendiğinde %54,8'inde foliküler, %28,6'sı klasik ve %9,5'i mikst, %4,8'i onkositik ve 52,4'ü de okkült olarak belirlendi. İlk patoloji sonucu klasik varyant gelen hastaların %60'ında ikinci patoloji sonucu da benzer gelmişken bu oran foliküler varyantta %73,9 mikst varyantta %33,3 ve onkositik varyantta da %33,3 olarak izlendi. Birinci patoloji sonucunda agresfi varyant izlenen ve tamamlayıcı tiroidektomi sonrasında malignite izlenen hastaların hiçbirinde ikinci patoloji sonucu agresif varyant olarak izlenmezken ilk patoloji sonucu okkült varyant izlenen hastaların hiçbiri tamamlayıcı tiroidektomiye gitmemesine karşın ikinci patoloji sonucu okkült tip olan 1 hasta saptandı. İki patoloji sonucu varyantlar arası ilişki Cohen'in kappa testi ile değerlendirdiğimizde Kappa değeri:0,243 olarak saptanmış olup düşük anlaşma olarak değerlendirilmiştir.

ÖZET

Papiller tiroid kanseri (PTK) tanısı konulan hastalarda primer tedavi yöntemi cerrahi olup cerrahi seçeneklerinde farklılıklar mevcuttur. Multifokalite varlığında PTK hastalarına tamamlayıcı tiroidektomi öneren otörler mevcut olup mutlak bir endikasyon olarak bildirilmemiş ve hekim kararına bırakılmıştır. Tamamlayıcı tiroidektomi tartışmalı bir durumda olduğu için biz bu çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomi uygulanan olguları histopatolojik, klinik ve laboratuvar açısından değerlendirerek postoperatif dönemdeki durumlarına etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla 2005 ve 2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tanı ve takibi yapılan hemitiroidektomi yapılarak multifokal PTK tanısı alan 146 hasta araştırıldı.

Çalışmamıza katılan hastaların %78,8 kadın cinsiyette ve hastaların ortalama yaşı 48,30±12,39 yıl olarak saptandı. İlk operasyonda alınan tiroid dokusunun %44,5'inde lenfosittik tiroidit, %17,2'sinde kapsül invazyonu saptanırken %97,9'unda lenfovasküler invazyon, %98,6'sında perinöral invazyon görülmedi. %96,7'sinde lenf nodu metastazı bulunmazken %58,9'unun tümör boyutu < 1 cm olup %34,2'sinin multifokal olduğu saptandı. Tümör varyantı incelendiğinde %45,9'unda foliküler, %31,5'inde klasik varyant görüldü. 146 hemitiroidektomi uygulanan hastanın patoloji sonuçlarına göre 113'üne (%77,4) tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu yapılmıştı. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan grupta hashimato tiroiditi sıklığı, anti-TPO pozitifliği sıklığı, tümör boyutunun 1 cm'den büyük olma oranı, tümörün multifokal olma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda ikinci patoloji sonucu %37,2'sinde malignite saptandı. İkinci patoloji sonucuna göre malignite tanısı saptanan hastaların patoloji sonuçlarındaki tümör varyantlarının dağılımı

incelendiğinde %54,8'inde foliküler, %28,6'sı klasik ve %9,5'i mikst, %4,8'i onkositik ve 52,4'ü de okkült olarak belirlendi. İki patoloji sonucu varyantlar arası ilişki Cohen'in kappa testi ile değerlendirdiğimizde Kappa değeri:0,243 olarak saptanmış olup düşük anlaşma olarak değerlendirildi.

Papiller tiroid kanserinde total tiroidektomi dışında yapılan ameliyatlara tamamlayıcı tiroidektomi işleminin uygulanmasıyla karşı lobda veya kalan rezidü tiroid dokusunda gözden kaçan malignitelerinin önüne geçileceği için tamamlayıcı tiroidektominin faydalı olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid kanseri, tamamlayıcı tiroidektomi, multifokalite.

COMPLEMENTARY THYROIDECTOMY RESULTS IN PATIENTS WITH HEMITHYROIDECTOMY AND DETECTION OF MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID CARCINOMA

SUMMARY

The primary treatment method for patients diagnosed with papillary thyroid cancer (PTC) is surgery, and there are differences in surgical options. There are authors who recommend supplementary thyroidectomy for PTC patients in the presence of multifocality, but it has not been reported as an absolute indication and is left to the physician's decision. Since supplementary thyroidectomy is a controversial issue, in this study we aimed to evaluate the histopathological, clinical and laboratory evaluation of the cases that underwent supplementary thyroidectomy and to examine its effects on their postoperative conditions. For this purpose, 146 patients who were diagnosed with multifocal PTC and who underwent hemithyroidectomy and were followed up at Trakya University Faculty of Medicine between 2005 and 2023 were investigated.

78.8% of the patients participating in our study were female, and the mean age of the patients was determined as 48.30±12.39 years. In the first operation, lymphocytic thyroiditis was detected in 44.5% of the thyroid tissue taken, capsular invasion was detected in 17.2%, while lymphovascular invasion was not detected in 97.9% and perineural invasion was not detected in 98.6%. Lymph node metastasis was not found in 96.7%, while tumor size was < 1 cm in 58.9% and 34.2% was found to be multifocal. When tumor variant was examined, follicular variant was seen in 45.9% and classical variant was seen in 31.5%. According to the

pathology results of 146 patients who underwent hemithyroidectomy, 113 (77.4%) underwent completion thyroidectomy. In the group that underwent completion thyroidectomy, the frequency of Hashimoto thyroiditis, the frequency of anti-TPO positivity, the rate of tumor size greater than 1 cm, and the rate of tumor being multifocal were found to be significantly higher. In those who underwent completion thyroidectomy, malignancy was detected in 37.2% in the second pathology result. When the distribution of tumor variants in the pathology results of patients diagnosed with malignancy according to the second pathology result was examined, it was determined that 54.8% were follicular, 28.6% were classical, 9.5% were mixed, 4.8% were oncocytic and 52.4% were occult. When we evaluated the relationship between the variants in the two pathology results with Cohen's kappa test, the Kappa value was determined as 0.243 and was evaluated as low agreement.

We believe that completion thyroidectomy is beneficial since the application of completion thyroidectomy to surgeries performed other than total thyroidectomy in papillary thyroid cancer will prevent overlooked malignancies in the opposite lobe or in the remaining residual thyroid tissue.

Keywords: Papillary thyroid cancer, completion thyroidectomy, multifocality.

KAYNAKLAR

1. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, et al. Jeong HSSubclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 551 resections, Surgery 2010;148(3):526-31.

2. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. Endocrinol Metabol 2022; 37(5):703–18.

3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer J Clin 2023;73(1):17–48.

4. Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. In: Jameson JL, De Groot JL (Ed). Endocrinology adult and pediatric. 6th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: s. 1668-701.

5. Mazzaferri E. Thyroid Cancer. In: Becker K, Bilezikian J, Bremner W, et. al (Ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: s. 382-402.

6. DeGroot L, Kaplan E, McCormick M, Straus F. Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414-24.

7. Liu F, Kuo S, Hsueh C, Chao T, Lin, J. Postoperative Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma With Lymph Node Metastasis. J Surg Oncol 2015;112(2): 149–54.

8. Kuhn E, Teller L, Piana S et al. Different Clonal Origin of Bilateral Papillary Thyroid Carcinoma, With A Review Of The Literature. Endocr Pathol 2012;23:101–7.

9. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O et al. Papillary mikrocarcinoma of the thyroid. J Endocrinol Invest 1998;21:445-8.

10. Wells SA. Cancer of the endocrine system. In Devita S, Hellman and Rosenberg (Eds.), Cancer: Principles and practice of oncology (8th Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2008;1655-82.

11. Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. Annual Reviews of Med 2014;65:125–37.

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

13. Megwalu UC, Moon PK. Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States: 2000-2018. Thyroid 2022;32(5):560-70.

14. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf. Erişim Tarihi: 01.12.2024

15. İzmirli M, Altın S, Dernek BO, Ünsal M. SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi'nin 1999-2004 Yılları Kanser Istatistikleri. Türk Onkoloji Derg 2007;22(4):172-82.

16. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakilinç H, Özalan S, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pacific J Cancer Prevention 2010,11(6):1731-9.

17. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer J Clin 2024; 74(3):229–63.

18. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Nat Comprehensive Cancer Network 2022;20(8):925–51.

19. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. Mod Pathol 2011;24(2):1-9.

20. Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, et al. AACE endocrine surgery scientific committee 2015 American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. Endocrine Pract 2015;21(6):686-96.

21. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, Codini M, Beccari T, et al. Radiation and Thyroid Cancer. Int J Molecular Sci 2017;18(5):911.

22. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1(2):82-91.

23. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma. Version 4.2023 -2023.

24. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. J Cancer Epidemiol 2013:2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212.

25. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). J Natl Cancer Inst 2020;112(8):810-7.

26. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. Thyroid 2007;17(5):447-51.

27. Özdemir D, Çakır B. Diferansiye Tiroid Kanseri Gelişim Mekanizmaları. In: Çakır B (Ed). Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım. 1st ed: Akademisyen Kitabevi A.Ş; 2020; s. 24.

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

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

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

31. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2016;23(3):143-55.

32. Yin DT, Yu K, Lu RQ, Li X, Xu J, Lei M, et al. Clinicopathological significance of TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2016;85(2):299-305.

33. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159(3):676-90.

34. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3 and HBME-1. Endocrin Pathol 2003;14:55-60.

35. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. Cancer: Interdisciplinary Int J Am Cancer Soc 2003; 97(5):1181-5.

36. Lloyd RV, Osamura RYG, Kloppel RJ. WHO classification of tumors of endocrine organs. (4th edition). Lyon: IntAgency Res Cancer. 2017;66–7.

37. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. Histopathol 2018;72(1):40-52.

38. Shah JP. Thyroid carcinoma: Epidemiology, histology, and diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol 2017;13(4):3–6.

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

40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167–214.

41. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno E, de Leon EL, et al. Management approach to thyroid nodules. IntJ Otolaryngology and Head & Neck Surg 2018; 7(4): 214-27.

42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 7.baskı, Ankara 2023; 165-200.

43. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of tyhroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Tyhroid Fine-needle Aspiration State of the Science Conference. Diag Cytopathol 2008;36:425–37.

44. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. J ClinEndocrin Metabol 2006;91(4):1364-9.

45. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. Int J Med Sci. 2019;16(3):450–60.

46. Neki N KH. Solitary thyroid nodule - An insight. JIACM 2006;7:328-33.

47. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26(1):1-133.

48. Raffaelli M, Tempera SE, Sessa L, Lombardi CP, De Crea C, Bellantone R. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy in the treatment of papillary carcinoma. Gland Surg 2020;9(1):18-27.

49. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? Ann Surg 2017;265(2):402-7.

50. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Steward AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg 2007;246:375–84.

51. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2012;22:237–44.

52. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical Review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrin Metabol 2001;86(4):1447-63.

53. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Eng J Med 2012; 366:1663-73.

54. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. Thyroid 2021;31(7):1009-19.

55. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I : practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2011;21(4):335-46.

56. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan based on data of kuma hospital. J Thyroid Res 2012;2012:973497.

57. Iñiguez-Ariza NM, Brito JP. Management of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. Endocrinol Metab (Seoul) 2018;33(2):185-94.

58. Pyo JS, Kang G, Kim DH, Park C, Kim JH, Sohn JH. The prognostic relevance of psammoma bodies and ultrasonographic intratumoral calcifications in papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2013;37:2330-5.

59. Manchens A. Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma: A comparative analysis. Cancer 2005;103:2269 –73.

60. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. Nat Rev Endocrinol 2018;14(9):538-51.

61. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet 2016; 388 (10061):2783-95.

62. Gosnell JE, Clark HO. Surgical approaches to thyroid tumors. Endocrinol Metab Clin N Am 2008;37(2):437-55.

63. Haugen BR.Radioiodine remnant ablation: current indications and dosing regimens. Endocr Pract 2012;18:604-10.

64. Agarwal G, Aggarwal W. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. World J Surg 2008;32:1313–24.

65. Kepenekçi Đ, Ulusoy C, Demirer S. Tamamlayıcı tiroidektomi. Türkiye Klinikleri 2005;1:77-82.

66. Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidenceof bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. World J Surg 1992;16:711–7.

67. Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC, Pelkey JN. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules. Surgery 1988;104:940-6.

68. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Lim J, Kwon JS, Vriens MR, et al. Frequency of High-Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well-Differentiated Thyroid Cancer. J Am Thyroid Assoc 2016;26(6):820-4.

69. Gül SC.Nodüler Guatr Nedeniyle Lobektomi Yapilan Hastalarda Tamamlayici Tiroidektomi Gerekliliğini Tahmin Etmek Mümkün Mü? Tipta Uzmanlik Tezi.Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. 2023.

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

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

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

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

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

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

76. Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Miya A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma. Endocr J 2014;61(3):205-13.

77. Nechifor-Boilă A, Cătană R, Loghin A, Radu TG, Borda A. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential. Rom J Morphol Embriol 2014;55(1):49-56.

78. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin 3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid car cinoma. Am J Clin Pathol 2006;126(5):700-8.

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

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

81. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. Ann Surg Oncol 2009;16:920–8.

82. Džepina D, Zurak K, Petric V, Čupić H. Pathological characteristics and clinical perspectives of papillary thyroid cancer: study of 714 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271(1):141-8.

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

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

85. Hünler H. Papiller Tiroid Kanserinde Next Genereration Sequencing(Ngs) Moleküler Multiple Varyant Analizi, Histopatolojik Ve İmmunhistokimyasal Bulgularin Değerlendirilmesi. Tipta Uzmanlik Tezi.Aydin Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tibbi Patoloji Anabilim Dalı. 2023.

86. Khanafshar E, Lloyd RV. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol 2011;18(1):90-7.

87. Rosário PW, Fagundes TA, Borges MA, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid carcinoma initially submitted to lobectomy. Clin Endocrinol 2004;61:652-3.

88. Erdem E, Gülçelik MA, Kuru B, Alagöl H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol 2003;29:747-9.

89. Kupferman ME, Mandel SJ, Di Donato L, Wolf P, Weber RS. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2002;112:1209-12.

90. Dewil B, Van Damme B, Vander Poorten V, Delaere P, Debruyne F. Completion thyroidectomy after the unexpected diagnosis of thyroid cancer. B-ENT. 2005;1:67-72.

91. Auguste LJ, Attie JN. Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 1990;23:429-39.

92. Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F. Reoperative surgery for thyroid disease. Langenbecks Arch Surg 2007;392:685-91.

93. El-Zohaıry M, Zaher A. Re-operation for the treatment of well differentiated thyroid cancer: necessity, safety and impaction on further management. J Egypt Natl Canc Inst 2004;16:3130-6.

94. Girgin S, Gümüs M, Önder A, Kapan M. Tamamlayıcı tiroidektomi: Tek merkez sonuçları/Completion thyroidectomy: Results of a single center. Dicle Tıp Derg 2009;36(3): 166.

95. Çolak T, Akca T, Kanık A, Yapıcı D, Aydın S. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region. Aust N Z J Surg 2004;74:974–8.

96. Sarohan G. Nüks nodüler guatr nedeniyle tamamlayıcı tiroidektomilerde klinik deneyimimiz. Tıpta Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. 2014.

97. Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H. Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. Thyroid 2001;11:381-4.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/365	
	PROTOKOL ADI	Hemitiroidektomi Yapılıp Multifokal Papiller Tiroid Karsinomu Saptanan Hastalarda Tamamlayıcı Tiroidektomi Sonuçları	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Mehmet ÇELİK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:15/10**		**Tarih:09.10.2023**
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet ÇELİK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ahmet Turan ÇİÇEK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma