

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI



**TİROİT KANSERİNDE MİKRONÜKLEUS TESTİ İLE MALİGNİTE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HİLMİ ALPER

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TİROİT KANSERİNDE MİKRONÜKLEUS TESTİ İLE MALİGNİTE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. HİLMİ ALPER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HAMDİ ARBAĞ

KONYA 2025

TEŞEKKÜRLER

Asistanlığım süresince yanında çalıştığım teorik bilgi ve pratik deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde de katkılarını esirgememiş olan tez danışmanım Prof. Dr. Hamdi Arbağ'a

Destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Akif Eryılmaz'a, Prof. Dr. Mithat Arıcıgil'e, Dr. Öğr. Üyesi. Mehmet Akif DüNDAR'a, Doç. Dr. Fakih Cihat Eravcı'ya, Dr. Öğr. Üyesi Rukiye Erdem Özçelik'e sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen başta Dr. Öğr. Üyesi Makbule Nihan Somuncu'ya ve tıbbi genetik anabilim dalı ekibine, teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında bana destek olan Öğr. Üyesi Mehmet Sinan İyisoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Klinikte beraber çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2025 Dr. Hilmi ALPER

ÖZET

TİROİT KANSERİNDE MİKRONÜKLEUS TESTİ İLE MALİGNİTE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. HİLMİ ALPER

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

Amaç: Tiroit nodülü ile takipli, takibi cerrahi ile sonuçlanan hastalarda, elde edilen cerrahi materyalden nodül ve normal tiroit dokusunda MN(Mikronükleus) ve BN(Binükleus) sayılarının farklı bethesda ve cerrahi patoloji gruplarında karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Tiroit nodülü ile takipli, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında cerrahi olarak tedavisi yapılan, 6'sı (%15,38) erkek 33'ü (%84,61) kadın olmak üzere toplam 39 (yaş aralığı 47.90±10.7) hasta çalışmaya dahil edildi. Cerrahi spesmenlerden elde edilen numuneler Genetik Anabilim Dalı tarafından hazırlanan FBS, PBS çözeltisine alınarak laboratuvara gönderildi. Normal ve nodül tiroisitlerinde 1000 hücre sayılarak, %5'lik Giemsa ve May-Grunwald boyalı yaymalarda MN, BN sayısı değerlendirildi. Elde edilen MN, BN sayıları bethesda ve cerrahi patoloji grupları arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler R 4.4.1(R Core Team, 2024) programı ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin analizinde karma etki modellerinden (mixed effects models) faydalanıldı. Sonuçlar $p<0.05$ olacak şekilde anlamlı olarak kabul edildi. Malign ve benign tiroit lezyonlarının ayırt edilmesinde MN ve BN sayılarını değerlendirmek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanıldı.

Bulgular: Preop ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) değerlendirmesinde 39 hastanın 3'ü Bethesda 1, 10'u Bethesda 2, 8'i Bethesda 3, 1'i Bethesda 4, 4'ü Bethesda 5, 13'ü Bethesda 6 idi. Cerrahi patoloji değerlendirmesinde 39 hastanın 16'sı benign, 19'u papiller tiroit karsinom(PTK), 4'ü foliküler tiroit karsinom(FTK) idi. Normal tiroit dokusundaki MN sayısı ($n=0.08±0.35$), BN sayısı ($n=0.10±0.38$) idi. Nodül tiroit dokusundaki MN sayısı ($n=4.23±2.99$), BN sayısı ($n=3.28±3.05$) idi. Normal tiroit dokusu ile nodül tiroit dokusu arasında MN ve BN sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Nondiagnostik ve benign grubundaki BN karşılaştırılması haricinde) ($p<0,05$).

Cerrahi patoloji grubunda benign, papiller karsinom ve foliküler karsinom olmak üzere 3 grup vardı. Benign tanılı nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=1,87\pm 1,62$), BN sayısı ($n=1,12\pm 1,58$) idi. Papiller tiroit karsinom tanılı nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=6,21\pm 2,65$), BN sayısı ($n=5,05\pm 2,83$) idi. Foliküler tiroit karsinom tanılı nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=4,25\pm 1,70$), BN sayısı ($n=3,50\pm 3,51$) idi. Bu gruplar kendi arasında kıyaslandığında malign(papiller ve foliküler) gruplarda, MN ve BN sayıları benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Foliküler karsinom ve papiller karsinom grupları kendi arasında kıyaslandığında, MN ve BN sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bethesda sınıflamasına göre 1.(Non-dianostik) ve 2.(Benign) kategoride değerlendirilen nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=2\pm 1,79$), BN sayısı ($n=1,42\pm 2,06$) idi. 3.(Önemi Belirsiz Atipi/Önemi Belirlenemeyen Foliküler Lezyon) kategoride değerlendirilen nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=4,71\pm 3,77$), BN sayısı ($n=4,71\pm 5,05$) idi. 4.(Foliküler neoplasm veya foliküler neoplasm şüphesi), 5.(Malignite şüphesi) ve 6.(Malign) kategoride değerlendirilen nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=6\pm 2,33$), BN sayısı ($n=4,31\pm 1,95$) idi. Bethesda gruplarında Non-dianostik ve benign kategoriyi oluşturan gruba göre diğer gruplarda MN ve BN sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Normal tiroit dokusundaki MN ve BN sayılarında patolojiden bağımsız olarak hiçbir kategoride istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Tiroit nodülü ile takipli hastalarda preoperatif incelemede MN, BN sayılarının malign benign nodül ayırımında faydalı olacağı sonucuna varıldı.

Bethesda sınıflaması kategorilerine göre oluşturulmuş gruplar ve cerrahi patoloji gruplarının her ikisinde de patoloji sonucu malign olanlarda benignlere göre MN ve BN sayılarının artış gösterdiği ve ayırıcı tanıya katkı sağladığı gösterildi.

Şüpheli hastalarda preop patolojik değerlendirmeye ilave olarak mikronükleus ve binükleus sayılarının tanı açısından katkı sağlayacağı düşünüldü. Geniş hasta serilerinde İİAB ile MN ve BN çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mikronükleus, Mikronükleus testi, Binükleus, Tiroit Lezyonları, İğne aspirasyon biyopsisi, Önemi belirsiz atipi veya önemi belirlenemeyen foliküler lezyon(ÖBA/ÖBFL)

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MICRONUCLEUS TEST AND MALIGNANCY IN THYROID CANCER

DR. HİLMİ ALPER

MEDICAL SPECIALIZATION THESIS

KONYA 2025

Aim: The aim was to compare the numbers of MN (Micronuclei) and BN (Binuclei) in thyroid nodules and normal thyroid tissue from surgical specimens in patients followed up with thyroid nodules, whose follow-up resulted in surgery, across different Bethesda and surgical pathology groups.

Materials and Method: A total of 39 patients (6 male, 15.38% and 33 female, 84.61%), with a mean age of 47.90 ± 10.7 years, who were followed up for thyroid nodules and underwent surgical treatment at the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, were included in the study. Samples obtained from surgical specimens were placed in FBS and PBS solutions prepared by the Department of Genetics and sent to the laboratory. In normal and nodular thyroid cells, 1,000 cells were counted, and the numbers of MN (Micronuclei) and BN (Binuclei) were evaluated on slides stained with 5% Giemsa and May-Grunwald. The MN and BN counts obtained were compared between Bethesda and surgical pathology groups. Statistical analyses were performed using R 4.4.1 (R Core Team, 2024). Mixed effects models were used to analyze numerical variables. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to evaluate the numbers of MN and BN in distinguishing between malignant and benign thyroid lesions.

Results: In the preoperative fine-needle aspiration biopsy (FNAB) evaluation, 3 out of 39 patients were classified as Bethesda 1, 10 as Bethesda 2, 8 as Bethesda 3, 1 as Bethesda 4, 4 as Bethesda 5, and 13 as Bethesda 6. In the surgical pathology assessment, 16 of the 39 patients were diagnosed as benign, 19 as papillary thyroid carcinoma (PTC), and 4 as follicular thyroid carcinoma (FTC).

The number of MN in normal thyroid tissue was ($n=0.08 \pm 0.35$), while the number of BN was ($n=0.10 \pm 0.38$). In nodular thyroid tissue, the number of MN was ($n=4.23 \pm 2.99$), and the number of BN was ($n=3.28 \pm 3.05$). A statistically significant

difference was found between normal thyroid tissue and nodular thyroid tissue in terms of MN and BN counts, except for the comparison in the nondiagnostic and benign groups ($p < 0.05$).

In the surgical pathology group, patients were categorized into three groups: benign papillary carcinoma and follicular carcinoma. In nodules diagnosed as benign, the MN count was ($n = 1.87 \pm 1.62$), and the BN count was ($n = 1.12 \pm 1.58$). In nodules diagnosed with papillary thyroid carcinoma, the MN count was ($n = 6.21 \pm 2.65$), and the BN count was ($n = 5.05 \pm 2.83$). In nodules diagnosed with follicular thyroid carcinoma, the MN count was ($n = 4.25 \pm 1.70$), and the BN count was ($n = 3.50 \pm 3.51$).

When these groups were compared among themselves, the MN and BN counts in malignant (papillary and follicular) groups were significantly higher than in the benign group ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was found between the follicular carcinoma and papillary carcinoma groups in terms of MN and BN counts ($p > 0.05$).

According to the Bethesda classification, the MN count was ($n = 2 \pm 1.79$) and the BN count was ($n = 1.42 \pm 2.06$) in nodule biopsies classified as category 1 (Nondiagnostic) and category 2 (Benign). In category 3 (Atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance), the MN count was ($n = 4.71 \pm 3.77$) and the BN count was ($n = 4.71 \pm 5.05$). In biopsies classified as category 4 (Follicular neoplasm or suspicion of follicular neoplasm), category 5 (Suspicious for malignancy), and category 6 (Malignant), the MN count was ($n = 6 \pm 2.33$) and the BN count was ($n = 4.31 \pm 1.95$).

A statistically significant increase in the number of MN and BN was detected in other groups compared to the group consisting of the Non-diagnostic and Benign categories in the Bethesda classification ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was found in MN and BN counts in normal thyroid tissue across different pathology categories ($p > 0.05$).

Conclusion: In patients followed up for thyroid nodules, it was concluded that the preoperative evaluation of MN and BN counts could be useful in distinguishing malignant from benign nodules.

In both the Bethesda classification-based groups and the surgical pathology groups, MN and BN counts were found to be higher in malignant cases compared to benign ones, contributing to differential diagnosis.

It was considered that, in addition to preoperative pathological evaluation, the assessment of micronucleus (MN) and binucleus (BN) counts could aid in diagnosis in suspicious cases. Further studies with larger patient series are needed to evaluate MN and BN counts in FNAB.

Key Words: Micronucleus, Micronucleus Test, Binucleus, Thyroid Lesions, Fine-Needle Aspiration Biopsy, Atypia of Undetermined Significance (AUS) or Follicular Lesion of Undetermined Significance (FLUS)



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
TABLolar	xi
ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroit Tarihçesi.....	3
2.2. Tiroit Embriyolojisi ve Anatomisi.....	4
2.3. Tiroit Kan Desteği, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu	6
2.4. Tiroit Nodülleri	9
2.4.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	9
2.4.2. Etyoloji	10
2.4.3. Patofizyoloji.....	11
2.4.4. Yönetimi	12
2.4.5. Bethesda Sınıflama Sistemi	13
2.5. Tiroit Kanseri	19
2.5.1. Papiller tiroit kanseri.....	20
2.5.2. Folliküler tiroit kanseri	20
2.5.3. Hürtle Hücreli Karsinom	20
2.5.4. Anaplastik tiroit kanseri	21
2.5.5. Medüller tiroit kanseri	21
2.5.6. Tiroit Kanseri Evrelemesi.....	22
2.6. Mikronükleus Testi.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Biyopsi Materyallerinin Elde Edilmesi.....	31
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
3.4. Kullanılan çözeltiler ve besiyerinin hazırlanması	33
3.5. Tiroit doku preparatların hazırlanması.....	33
3.6. Preperatların değerlendirilmesi.....	34
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik Bulgular	36
4.2. Patolojik Bulgular.....	37
4.2.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Gruplarına Göre Normal ve Nodül Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayıları.....	38

4.2.2.Cerrahi Patoloji Gruplarına Göre Normal ve Nodül Dokusundaki Mikronükles ve Binükleus Sayıları.....	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	62

TABLolar

Tablo 1: 2023 tiroit hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzuna göre tiroit nodülüne yaklaşım

Tablo 2: ATA 2015'e göre sonografik özellikler ve İİAB önerileri

Tablo 3: Tiroit sitopatolojisi raporunda Bethesda sınıflaması: tanısai kategoriler ve malignite riski

Tablo 4 : DTK' nin 8. AJCC/TNM sınıflaması

Tablo 5 : İİAB gruplarına göre normal ve nodül dokusundaki MN ve BN sayıları

Tablo 6 : İİAB gruplarına göre normal tiroit dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırmaları

Tablo 7: İİAB gruplarına göre nodül dokusunda Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırmaları

Tablo 8: İİAB grupları içinde normal tiroit dokusundaki ve nodüldeki MN sayılarının karşılaştırılması

Tablo 9: İİAB grupları içinde normal dokuda ve nodüldeki BN sayılarının karşılaştırmaları

Tablo 10: Cerrahi patoloji gruplarına göre normal tiroit dokusu ve nodüldeki MN ve BN sayıları

Tablo 11: Cerrahi patoloji gruplarına göre normal dokudaki Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırılması

Tablo 12: Cerrahi patoloji gruplarına göre nodül dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırılması

Tablo 13: Cerrahi patoloji grupları içinde normal tiroit dokusundaki ve nodüldeki Mikronükleus sayılarının karşılaştırılması

Tablo 14: Cerrahi patoloji grupları içinde normal tiroit dokusundaki ve nodüldeki BN sayılarının karşılaştırılması

Tablo 15: Nodüldeki MN ve BN Sayılarının Malign/Benign Ayrımında ROC Analizi Sonuçları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tiroit bezinin embriyolojik gelişimi

Şekil 2: Tiroit bezi

Şekil 3: Tiroit bezinin arterleri ve sinirleri Şekil 4: Tiroit bezinin venleri

Şekil 5: Tiroit bezinin lenfatik drenajı

Şekil 6: Tiroit bezi komşuluğundaki kaslar

Şekil 7: ATA rehberliğinde sonografik paterne göre malignite riski

Şekil 8: Klastojenler ve anojenler tarafından uyarılan hücrelerdeki MN'ler.

Şekil 9: Sitokinezin bloklanması yöntemiyle MN içeren binükleat hücrenin oluşumu

Şekil 10: Binükleuslu hücreler

Şekil 11: Nodüler Tiroit hücresinde normal nükleus ve mikronükleus(100X)

Şekil 12: Normal Tiroit hücresinde nükleus (20X)

Şekil 13: Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 14: Yaş dağılımı

Şekil 15: Hastaların Bethesda sınıflamasına göre sitopatolojik tanı grupları

Şekil 16: Bethesda sonuçlarına göre oluşturulan gruplar

Şekil 17: Cerrahi materyalin patoloji sonuçlarına göre oluşturulan gruplar

Şekil 18: Normal ve nodül dokusundaki Mikronükleus sayılarının İİAB gruplarına göre karşılaştırılması

Şekil 19: Normal tiroit dokusu ve nodüldeki Binükleus sayılarının İİAB gruplarına göre karşılaştırılması

Şekil 20: Cerrahi patoloji grubuna göre Mikronükleus sayılarının karşılaştırılması

Şekil 21: Cerrahi patoloji grupları içinde Binükleus sayılarının karşılaştırılması

Şekil 22: Nodüldeki MN ve BN Sayılarının Malign/Benign Ayrımında ROC Analizi

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru

Anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz antikoru

ATA: American Thyroid Association

BN: Binükleus

CEA: Karsinojenik embriyonik antijen

CND: Santral boyun diseksiyonu

FN/FNŞ: Foliküler Neoplasm/Foliküler Neoplasm Şüphesi

FTK: Foliküler tiroit kanseri

İİA: İnce iğne aspirasyonu

LND: Lateral boyun diseksiyonu

MEN2: Multipl endokrin neoplazi tip 2 MN: Mikronükleus

MŞ: Malignite şüphesi

MTC: Medüller Tiroit kanseri

ÖBA: Önemi belirsiz atipi

ÖBFL: Önemi belirlenemeyen foliküler lezyon

PTK: Papiller tiroit kanseri

RLS: Rekürren laringeal sinir

T3: Triiyodotironin T4: Tetraiyodotironin

TBG: Tiroksin bağlayan globulin

TFT: Tiroit fonksiyon testleri

TGK: Tiroglossal kanal Kisti

TİİAB: Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi

TPO: Tiroit peroksidaz antikoru

TRAb: Tirotropin reseptör antikoru

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık Teşkilatı

1. GİRİŞ

Tiroit maligniteleri için cerrahi tedavi kararını belirlemede preop İİAB en önemli parametrelerden biridir.

İİAB'lerin yaklaşık %30'u orta dereceli risk sınıfı olarak tanımlanan Bethesda 3,4,5 grubunu oluşturan atipik ve malignite şüphesi olan olgulardan oluşmaktadır ve bu vakaların %10-75'inde postoperatif tiroit malignitesi tespit edilmektedir (1). Bu nedenle atipik ve malignite şüphesi olan İİA biyopsi örneklerinin tedavi planlamasında ek göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tiroitteki farklı foliküler hücre kaynaklı kanserlerle ilişkili genetik değişikliklerin tanımlanması, çoklu moleküler tekniklerin ticari olarak geliştirilmesine imkan sağlamıştır (1). Şüpheli veya belirsiz sonuçlar veren aspirasyon biyopsilerinde, tiroit kanseriyle ilişkili mutasyonları tespit eden moleküler testler, cerrahi kararlarına rehberlik edebilir (2). Ancak bu testlerin yaygın olarak benimsenmesi ve standart test olarak kabul edilebilmesi için geniş ölçekli, bağımsız klinik doğrulama çalışmalarına ve maliyet etkinliği analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır (3).

Mevcut literatür ve kılavuzlar değerlendirildiğinde, aspirasyon biyopsisi ve moleküler testlerin cerrahi karar için bazı durumlarda yeterli veri sağlamadığı görülmektedir. Bu nedenle, malignite potansiyeli belirsiz olan tiroit nodüllerinde daha net bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Cerrahi kararını vermede en belirleyici noktalardan biri de nodülün malignite potansiyelidir. Kromozomal instabilitenin değerlendirilmesi, normal tiroit dokusuyla karşılaştırıldığında nodüllerin malignite potansiyelini belirleyebilir ve tedavi planlamasına rehberlik edebilir.

Mikronükleus(MN), kromozomal hasarın, genom kararsızlığının ve kanser riskinin bir göstergesidir ve bunun gibi DNA hasarında oluşan diğer nükleer oluşumların tespiti dokuların habis davranışının saptanmasında yararlı olabilir.

Mikronükleus testi, sitokinezden önce çift çekirdekli aşamada hücre bölünmesini bloke ederek, nükleer bölünmeyi tamamlayan bu hücrelerde, MN puanlamak için geliştirildi. Bununla birlikte, MN oluşum mekanizmaları, DNA hasarının, hücre ölümü ve sitostasisin diğer ilişkili biyobelirteçleri (nükleoplazmik köprüler ve nükleer tomurcuklar)

daha belirgin hale geldikçe, bu yöntem sonunda tüm bu olayları yakalamak için tasarlanmış bir tetkike dönüştü (4).

Mikronükleus testi, birkaç yıldır kanser riski tahmini, tarama ve teşhis için ve ayrıca tedaviye yanıtı izlemek için bir araç olarak kullanılmaktadır (5). MN testi sitogenetik hasarın tespitinde, kromozom analizine göre daha kolay uygulanabilmesi, daha fazla sayıda hücre sayılması ve daha yüksek istatistiksel güvenilirlik sağlaması nedeniyle avantajlı bir yöntemdir.

MN, hücre bölünmesi sırasında bir kromozom veya onun fragmanı yavru çekirdeklerden birine dahil edilmediğinde oluşan küçük çekirdektir. Dış veya iç faktörlerden kaynaklanan herhangi bir genotoksik stres, kromozomal kararsızlığın bir göstergesi olarak hizmet eden bir MN oluşumuna yol açar. Kromozomal hasar ve MN oluşumu birçok malignitenin patogeneğinde büyük öneme sahiptir.

Bu araştırmada, cerrahi tedavi uygulanan tiroit nodülü hastalarında cerrahi doku materyalinden alınan biyopsi örneklerine mikronükleus testi yapıldı. Cerrahi materyaldeki nodül ve normal tiroit dokusundaki MN sayıları hesaplanarak anlamlılık açısından İİA biyopsi ve cerrahi patoloji grupları ile karşılaştırıldı. Bu kapsamda, özellikle atipik sitoloji taşıyan gri zon hastalarında malign-benign ayırımında MN sayılarının diagnostik bir belirteç olarak uygunluğu araştırıldı. Çalışma, gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesine katkı sağlamayı hedefledi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroit Tarihçesi

Tiroidin tarihi, “Sarı İmparator” olarak bilinen Hung Ti’nin guatrı tedavi etmek için deniz yosunu kullanımını tanımladığı MÖ 2697’ye kadar uzanır. Tiroit bezi isminin yazılı kayıtlarda ilk olarak geçtiği eser Thomas Whorton’un Adenographia isimli eseridir.

Eustachius tiroit bezinin (Latince kalkan şeklinde) tanımını 16. Yüzyılda bir çalışmada yapmıştır fakat 18. Yüzyıla kadar basılmamıştır (6). 16. yy. da Andreas Vesalius tiroit bezinin detaylı anatomisini tanımlamıştır (7).

Tiroit bezi cerrahisi antik çağlarda düşünülmüş olsa da, boğulma nedeniyle ölümün eşiğine gelmiş hastalarda veya çok nadir iltihaplanan tiroit vakalarında, yapılanlarda da büyümüş tiroit bezinin bir kısmını çıkarmaya yönelik nadir girişimlerle sınırlıydı (8). İlk başarılı cerrahi girişim, 952 yılında Albucasis’in büyük bir guatrın çıkarılması deneyimini anlattığı “Al Tasrif” isimli kitabında tanımlanmaktadır (9).

Tiroit cerrahisi ile ilgili yapılan girişimler kanama, enfeksiyon gibi yaygın sebeplerden dolayı 19. yy. yarısına kadar tehlikeli kabul edilmiştir. Tiroit cerrahisi 19. yüzyıla kadar yaklaşık %40’lık bir hastalık ve ölüm oranıyla uygulanmaktaydı (10).

19. yy. ikinci yarısında antisepsi, anestezi gibi tıp alanlarındaki gelişmeler ve uygun cerrahi aletlerin keşfedilmesi (özellikle arter forceps) ile birlikte tiroit girişimleri de daha güvenli bir hale gelmiştir. Bu kaydedilen ilerlemeler sayesinde, bir zamanlar başarısızlığa ve hatta ölüme mahkûm olduğu düşünülen cerrahi girişimlerden, kesiyi olabildiğince küçük yapmak için tekniklerin denendiği günümüze kadar gelinmiştir (11). Theodor Billroth ve Theodor Kocher tiroit cerrahisine yaptıkları katkılarla 19. yy.da öncü isimlerden oldu (12). Kocher, tiroit cerrahisine olan katkılarından dolayı 1909 yılında Nobel tıp ödülünü kazandı. 1911 yılında Thomas Dunhill 230 vakalık serisinde mortalite oranının %1,3 olduğunu yayınladı. Tiroit cerrahisi ile ilgili ilk kez bir kitap yazan cerrah olan Halsted bu kitabında insizyon, ligasyon ve ekstirpasyonu etraflıca anlatmış; hipertiroidi ve tiroit kanserlerinin tanısı ve tedavisini ayrıntılı olarak açıklamıştır (13). Cerrahların yüzyıllar süren uğraşları sonucunda modern cerrahi teknikler oluşmuştur.

20. yüzyıla gelindiğinde, tiroit bezi hakkındaki bilgiler önemli ölçüde arttı.

Epidemiyolojik alışmalar, görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, moleküler testler ve son zamanlarda daha da gelişerek yaygınlaşan tanı ve tedavi yöntemleri, cerrahi prosedürlerin standartlaştırılması sayesinde, günümüzde tiroit hastalıklarının tanı ve tedavisi daha hızlı ve etkili bir şekilde yapılabilmektedir.

2.2. Tiroit Embriyolojisi ve Anatomisi

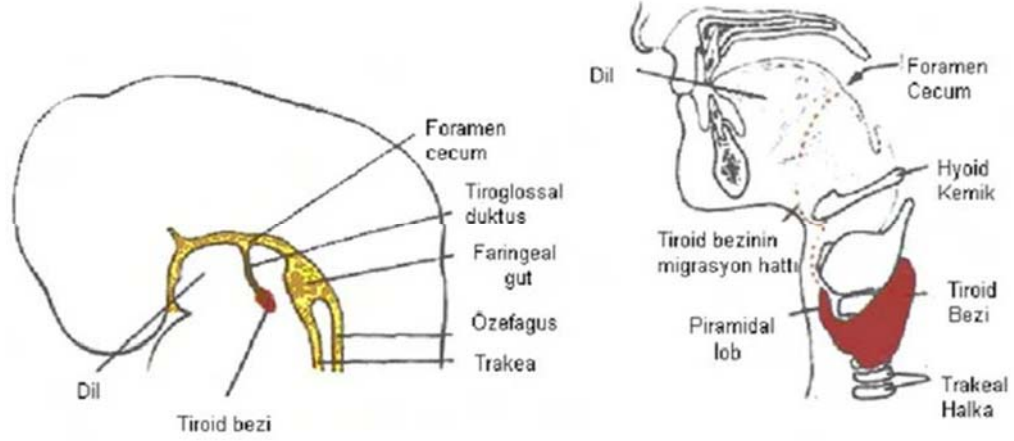
Tiroit bezi, endokrin sistemde gelişen ilk bez olup embriyonik gelişimi gebeliğin 3-4. haftasında başlar. Bu süreçteki oluşum, primitif n bağırsağın bir çıkıntısı olarak başlar ve 11. haftanın sonuna kadar devam eder (şekil 1). Gelişimin dördüncü haftasında, tiroit bezi farinksin median ventral duvarındaki divertiklden köken alır. Bu divertikül, aort kesesinin dorsaline yerleşmiş birinci ve ikinci farengeal keseler arasında, primitif farinksin tabanında bir endodermal kalınlaşma olarak ortaya çıkar (14).

Gelişimin ilk üç haftası boyunca, primitif tiroit dokusu mezenkimal dokuya girerek hyoid kemiğin ve larengeal kıkırdakların nnden aşağıya inmeye başlar. Bu süreçte tiroglossal kanal (TGK) oluşur ve bu kanal, gebeliğin 5. haftasının başında gerileyerek tiroit bezinin dil köküyle olan bağlantısını koparır. Çoğu yetişkinde TGK'nin proksimal kısmı sulkus terminalisin tepesinde foramen cecum olarak kalır. TGK'nin distal kısmı ise tiroit bezinin piramidal lobunu oluşturur. Genellikle, tiroglossal kanal onuncu gebelik haftasında yok olur ve yalnızca foramen cecum, eski varlığını gösterir. Kanalın tamamlanmamış yokluğu bazı anormalliklere yol açabilir, bunlar arasında thyroglossal duktus kistleri, lingual tiroit veya piramidal lob bulunur (15).

Gebeliğin yedinci haftasında tiroit bezi, trakeanın önünde nihai konumuna ulaşır ve loblara ayrılmaya başlar. Tiroit bezi başlangıçta küresel bir şekildedir ve büyüdükçe iki loblu bir yapıya dönüşür. 12. haftanın sonunda tiroit bezi fonksiyonel hale gelir ve radyoaktif iyot alımına başlar.

Beşinci hafta, dördüncü ve beşinci farengeal kese ultimobranşiyal cisimlere sonrasında da kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerine dönüşür. Tiroidin gelişimsel anomalileri, embriyolojik gelişim ve iniş süreciyle ilişkilidir. Embriyonik gelişim sırasında tiroit bezinin anormal inişi, ektopik tiroit dokusunun dilin tabanından diyaframa kadar herhangi bir yerde bulunmasına yol açabilir. Bu durum, klinik olarak önemli olup neoplastik hastalıklarla karışmaması açısından dikkat gerektirir (16). Tiroit bezinin

anatomik varyasyonları normal anatomik çerçeveden sapma oluşturduğu için cerrahi müdahaleler sırasında dikkate alınması gereken kritik bilgilerdir. Piramidal lob ve çift piramidal lob gibi diğer oluşabilecek anatomik varyasyonlar açısından cerrahi ekibin dikkatli olmasında fayda vardır.



Şekil 1 : Tiroit bezinin embriyolojik gelişimi (17)

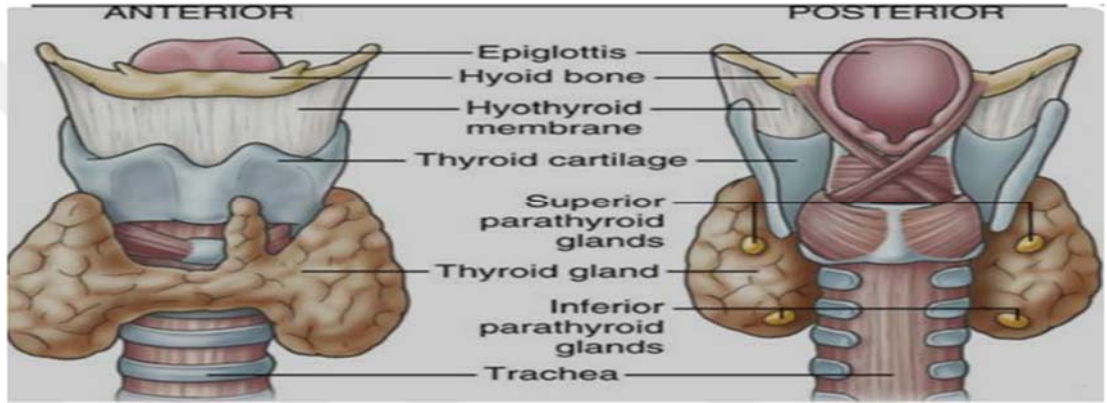
Tiroit bezi, ismini bir kalkanı andırmasından alır. Yunancada thyreos, kalkan, eidos ise şekil anlamına gelmektedir (18). Tiroit bezi, boynun alt ön kısmında yer alır ve merkezi bir isthmus ile birbirine bağlı iki lobdan (sol ve sağ) oluşur, bu da ona kelebek benzeri bir görünüm kazandırır (Şekil 2). Kırmızı-kahverengi renkte olup endokrin bezler içerisinde en büyüğüdür. Yetişkin bir insanda yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır (19,20). Bazı kişilerde, tiroit bezinin üçüncü bir lobu olan piramidal lob bulunabilir. Metabolizma ve büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynayan tiroit hormonlarını üretir. Ürettiği hormonlar, vücudun tüm sistemleri üzerinde etkili olabilir.

Tiroit bezi, metabolizma üzerindeki etkisi ve çeşitli hastalık süreçlerindeki rolü, onu dikkatle incelenmesi gereken bir yapıya dönüştürür. Bunun yanı sıra, anatomik olarak paratiroit bezleri, rekürren laringeal sinirler ve ana damar yapıları gibi kritik yapılarla yakın ilişki içinde bulunması, onu cerrahi ve tıbbi müdahalelerde önemli bir odak haline getirmektedir.

Tiroit bezi, ikinci ve üçüncü trakeal halkalar seviyesinde, orta hattı geçen isthmus aracılığıyla birbirine bağlanan iki loba ayrılır. Anatomik olarak, tiroit bezi sternotiroit ve sternohyoid kasların arkasında yer alır ve krikoid kıkırdak ile trakeal halkaları çevreler. Genellikle laringeal tiroit kıkırdağının alt seviyelerinde bulunur ve C5 ile T1 vertebra

seviyelerine denk gelir. Büyük laringeal kıkırdaklar tiroit bezi için bir iskele görevi görür. Tiroit, lateral süspansatuar ligament ya da Berry ligamenti olarak bilinen bağ dokusu aracılığıyla trakeaya tutunur; bu ligament, her bir tiroit lobunu trakeaya bağlar. Tiroit bezi, özofagus, farenks ve trakea ile birlikte pretrakeal fasyayla çevrili olan boynun visseral bölümünde yer alır.

Tiroit bezi, lateralde a. carotis communis, internal juguler ven ve n. vagusu içeren carotis kılıfı ile komşuluk halindedir. Normal bir tiroit bezi, isthmus ve simetrik yan loblara sahiptir. Genellikle her lobun en arka kısmında Zuckermandl tüberkülü olarak bilinen piramidal bir uzantı bulunur. Bu genel özelliklerine rağmen, tiroit bezinin birçok morfolojik varyasyona sahip olduğu bilinmektedir. Tiroit bezinin konumu ve çevresindeki önemli yapılarla olan yakın ilişkisi, özellikle cerrahi müdahaleler açısından klinik olarak büyük bir önem taşır (21).



Şekil 2: Tiroit bezi (22)

2.3. Tiroit Kan Desteği, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu

Tiroit bezi, son derece zengin bir damar ağına sahip olup, böbrekten yaklaşık altı kat, beyinden ise üç ila dört kat daha fazla damar içerdiği tahmin edilmektedir. Üst ve alt tiroit arterleri, bezin üst ve alt kısımlarını besler. Superior tiroit arteri, tiroit kıkırdağının üst boynuzuna yakın bir yerde ortaya çıkar ve eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Bu arter, daha sonra anteriora, aşağıya ve sternotiroit kasının arkasındaki orta hatta doğru tiroit bezinin lobunun üst kutbuna yönelir. Bu noktadan itibaren superior tiroit arteri dallanır. Bir dallanma noktası tiroit bezinin dorsal kısmından aşağıya doğru uzanır. Diğer yüzeysel dal, sternotiroit ve tirohiyoit kaslar boyunca ilerleyerek bu kaslara ve sternohiyoid kaslara dallar sağlar. Yüzeysel dal aşağıya doğru devam ederek krikotiroit dalını verir ve isthmusu,

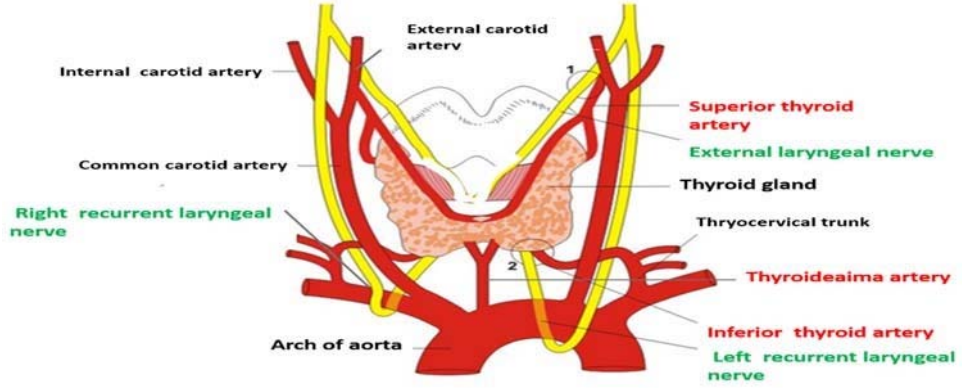
lateral lobların iç kısımlarını ve varsa piramidal lobu besler (Şekil 3).

Trunkus tiroservikalis, subklavyen arterin ön-üst yüzeyinden çıkar ve üç dala ayrılır, bunlardan biri inferior tiroit arterdir. İnférieur tiroit arter, anterior skalen kasın iç sınırında trunkus tiroservikalisten ayrılır ve mediale doğru ilerleyerek tiroit bezine ulaşır. Arter, tiroit bezinin lateral lobunun arka yüzeyine, dış sınırın üst üçte ikisi ile alt üçte birinin birleştiği seviyede varır. İnférieur tiroit arterin en büyük dalı asendan servikal daldır ve bu dalın inferior tiroit arter ile karıştırılmaması önemlidir.

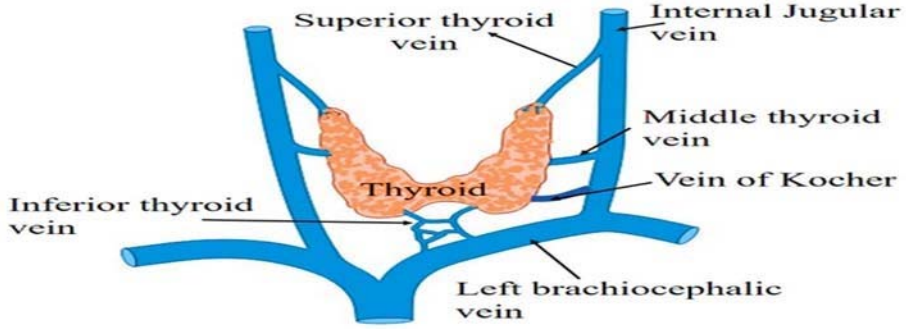
Nüfusun %10'unda tiroit ima arteri olarak bilinen ek bir arter daha vardır. Bu arterin trunkus brakioyosefalikus, arkus aorta , sağ karotis communis, subklavyen, perikardiyakofrenik arter, trunkus tiroservikalis, transvers skapular veya internal torasik arteri içeren değişken bir kökeni vardır. Tiroidea ima, en sık trunkus brakioyosefalikustan kaynaklanır, istmus ve tiroit bezininin ön tarafını besler (21). Bu küçük bir damar olmasına rağmen, zaman zaman inferior tiroid arterinin yerini alabilir ve beze ana arteriyel kan desteğini sağlayabilir. Trakeanın önünde seyrederek ve bu nedenle trakeostomi sırasında yaralanma tehlikesi vardır (23).

Tiroit bezinin venöz drenajı değişkendir ve serbestçe birbiriyle iletişim halinde olan damarların oluşturduğu kapsüller bir ağ aracılığıyla gerçekleşir. Bu ağ, superior pol yakınında superior tiroid arterine bitişik olan superior tiroid venleri, inferior polden çıkan inferior tiroid venleri ve doğrudan internal juguler vene drene olan, lateral yönde ilerleyen orta tiroid venleri olmak üzere üç ana yol üzerinden drene olur. Orta tiroid venleri olmayabilir; ya da tersine, birkaç tane olabilir (Şekil 4)(24).

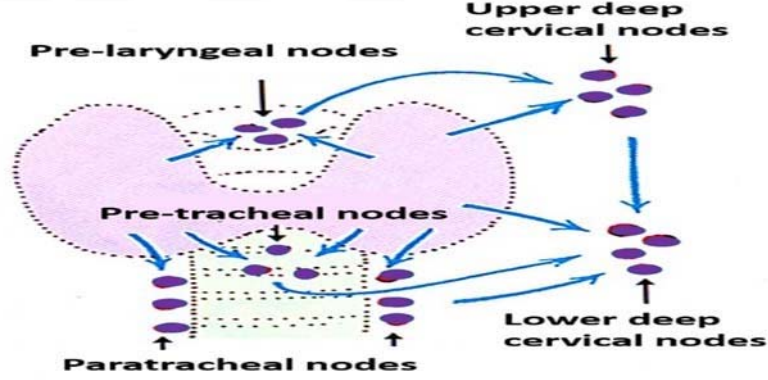
Tiroit bezinin lenfatik drenajı, alt derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf düğümlerine gerçekleşir. Özellikle paratrakeal ve alt derin servikal düğümler, isthmus ve alt lateral loblardan lenf drenajını sağlar. Tiroit bezinin üst kısımlarının lenfatik drenajı ise üst pretrakeal ve servikal lenf düğümlerine yapılır (Şekil 5) (21).



Şekil 3: Tiroit bezinin arterleri ve sinirleri (25)



Şekil 4: Tiroit bezinin venleri (25)



Şekil 5: Tiroit bezinin lenfatik drenajı (25)

Tiroit bezi öncelikle otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Ana parasempatik lifleri Vagus sinirinden, sempatik lifler sempatik trunkusun alt, orta ve üst ganglionlarından gelir. Otonom sinir sistemi, tiroit hormonunun üretimi veya salgılanması sürecinin kontrolünde doğrudan rolü yoktur, ancak çoğunlukla damar sistemini etkiler.

2.4. Tiroit Nodülleri

2.4.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Tiroit nodülleri, toplumda yaygın görülen bir durumdur ve genellikle benign olmaktadır. Nodüler tiroit hastalığının prevalansı, kullanılan tespit yöntemlerine ve incelenen popülasyona göre değişmektedir. Örneğin, fizik muayene ile saptanabilen nodüllerle ultrason gibi görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen nodüllerin sıklığı birbirinden farklıdır. Özellikle ileri yaşlarda, kadınlarda, iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşayan kişilerde ve geçmişte radyasyona maruziyeti olan kişilerde belirgin bir artış göstermektedir.

Tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde ve takibinde en hassas ve maliyeti uygun olan yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografinin nodüllerin malignite riskini değerlendirmede ve gerektiğinde de ileri tetkiklerin planlanmasında rolü önemlidir. Modern ultrason cihazları, nodüllerin boyutunu, yapısını ve malignite için risk faktörlerini doğru bir şekilde değerlendirme imkanı verir. Günümüzde endokrinologların çoğu, tiroit nodülü açısından değerlendirilen bir hastada temel teşhis aracı için ilk olarak ultrasonografiyi tercih etmektedirler (26). USG' nin tedavi ve izlem sürecinde de rolü önemlidir.

Amerikan Tiroit Birliği (ATA), tiroit nodüllerini, radyolojik görüntülemelerde tiroit bezinin içerisinde olan, çevre tiroit parankiminden farklı bir oluşum gösteren ayrı lezyonlar olarak tanımlamaktadır. Tiroit nodülleri, içeriğine göre kistik, solid ya da mikst(hem kistik hem de katı bileşenler içeren) yapıda ve yapı olarak da tek veya çoklu olabilmektedir. Bu tür özellikler malignite riskinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Bu durum, klinik değerlendirme sürecinin önemini vurgular (27).

Tiroit nodüllerinin tespitinde palpasyonla yapılan fizik muayene, hassasiyeti en az olan yöntemlerden biridir. Nitekim yetişkin popülasyonda bu yöntem ile saptanma oranı %5 ila %7 arasındadır. Ancak otopsi verilerine göre, daha önce tiroit hastalığı tanısı almamış bireylerde, en az 1 santimetre boyutundaki tiroit nodüllerinin görülme sıklığının %50 seviyelerinde olduğu belirtilmektedir. Bu, fizik muayenenin nodül tespitinde yetersizliğini göstermektedir. Nodüllerin tespit sıklığı, özellikle son yıllarda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımına paralel olarak artış göstermiştir.

Tespit edilen nodüllerin %90'dan fazlası benign, yani klinik olarak önemi olmayan lezyonlar olsa da, tiroit nodülleri vakalarının %4 ila %6,5'inde tiroit kanseri çıkabilmektedir. Bundan dolayı her ne kadar nodüllerin çoğu iyi huylu da çıksa, malignite riski nodüllerin dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir. Özellikle ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi tanı araçlarının, nodüllerin malign/benign ayrımında, tedavi kararlarında rolü büyüktür (26).

2.4.2. Etyoloji

Tiroit nodülleri, yavaş seyreden ve tedavi gerektirmeyen iyi huylu lezyonlardan, daha agresif bir klinik seyir izleyen, hızla büyüeyebilen malignitelere kadar geniş bir patolojik skalada yer alabilirler. Bazı nodüller yıllarca stabilken, diğerleri hızlı bir şekilde büyüyüp çevre dokulara yayılabilir. Bu noktada klinik tabloyu belirleyen en önemli faktörlerden birisi nodüllerin doğasıdır.

İyonlaştırıcı radyasyon, hem iyi huylu hem de kötü huylu tiroit nodüllerinin gelişimi açısından bilinen önemli risk faktörlerinden biridir. Radyasyon maruziyeti olan bireylerde her yıl yaklaşık %2 oranında tiroit nodülü gelişme riski vardır. Özellikle radyasyon maruziyeti olan tiroit bezlerinde palpasyonla tespit edilebilen nodüllerin kötü huylu olma olasılığı oldukça yüksek olup, bu popülasyonda malign nodüllerin insidansı %20 ile %50 arasında değişiklik göstermektedir. Bu veriler, radyasyon maruziyeti olan bireylerin tiroit nodülleri açısından daha dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Tiroit nodülleri ve guatr riskini artıran diğer faktörler arasında sigara kullanımı, alkol tüketimi, obezite, metabolik sendrom, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin artması ve uterin myomlar yer alır. Bazı çalışmalarda oral kontraseptifler ve statin kullanımının, tiroit nodülü gelişme riskinde olası bir azalma ile ilişkilendirildiği gösterildi.

Tiroit nodülleri, neoplastik ve neoplastik olmayan olarak iki bölüme ayrılabilir. Neoplastik nodüller hem iyi huylu hem de kötü huylu olabilirken, iyi huylu neoplastik nodüller işlevsel (hormon üreten) ya da işlevsiz (hormon üretmeyen) nodülleri içerir. Neoplastik olmayan nodüller ise genellikle hiperplastik ya da inflamatuvar nodüller olarak sınıflandırılır. Bu ayırım, nodüllerin yönetim ve tedavi planlamasında önemlidir.

Kolloid nodüller, adenomatöz iyi huylu neoplazmaları temsil eden, en yaygın görülen tiroit nodülleri arasında yer alır. Bu nodüller, genellikle malignite riskini artırmaz ve iyi huyludurlar. Foliküler adenomlar da çoğunlukla benigndirler ve mikroskopik olarak foliküler karsinomlarla özellikleri benzer. Bu benzerlik, foliküler adenomların kesin tanısının konulmasında dikkate değer bir zorluk oluşturur, patolojik incelemede daha fazla hassasiyeti gerekli kılar (28).

2.4.3. Patofizyoloji

Tiroit nodüllerinin patofizyolojisi, nodülün yapısına bağlı olarak farklılık gösterir. Tiroit nodüllerine neden olabilen çeşitli bozukluklar vardır ve bu bozukluklar farklı bir patolojik süreç ile oluşur. En sık karşılaşılan tiroit nodülleri oluşum tipi, multinodüler guatrın bir parçası olan ve genellikle monoklonal adenomlar ya da kolloid nodülleri temsil eden benign makrofoliküler nodüllerdir. Bu tip nodüller, tiroit parankiminde oransal olarak monoklonal hücrelerin nodüler bir şekilde çoğalması ve genişlemesi sonucu ortaya çıkar. Bu durum, tiroit bezinin yapısal bozukluklarına yol açarak nodüllerin oluşmasına neden olur.

Foliküler adenomlar ise farklı bir tiroit nodülü tipidir ve foliküler karsinomlarla mikroskobik olarak benzerlik gösterir. Ancak vasküler veya kapsüler invazyon yapmazlar. Bu tip nodüllerin karsinomlardan ayırt edilmesi için histopatolojik incelemeye ihtiyaç vardır.

Radyasyon, özellikle tiroit gibi radyasyona oldukça hassas organlarda, genetik hasara neden olarak malignite gelişimine zemin hazırlayabilir. Çocuklarda, radyasyon sonrası tiroit kanseri riski yetişkinlere göre daha yüksektir. Bu durum, büyük olasılıkla çocukların tiroit dokusunun daha yüksek proliferasyon aktivitesi ile ilişkilidir.

İyonlaştırıcı radyasyonla ilişkili tiroit malignitelerinde RET proto-onkogen translokasyonları sıkça görülmektedir. RET proto-onkogenin translokasyonu, hücre büyümesini kontrol eden sinyal yollarında bozulmalara yol açarak tiroit kanserinin gelişimini tetikleyebilir. Radyasyonun yol açtığı bu genetik değişiklikler özellikle papiller tiroit kanserlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, radyasyon sonrasında gelişen foliküler adenomlarda da RET/PTC translokasyonlarının varlığı tanımlandı (28).

2.4.4. Yönetimi

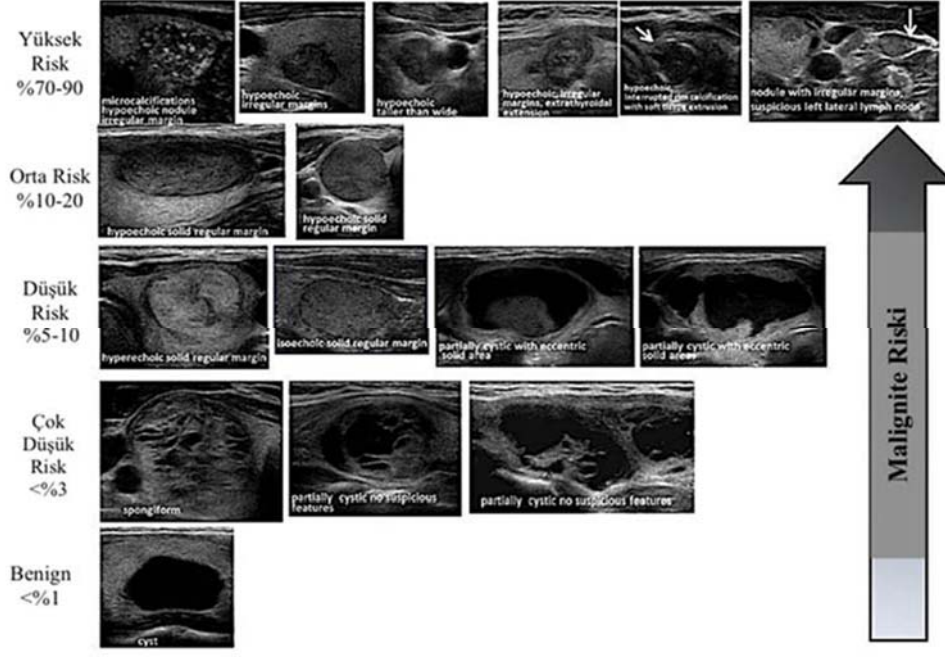
Tiroit nodülü olan hastalarda tiroit kanseri için bilinen birçok klinik risk faktörü vardır. Bu faktörler arasında yutkunma ile hareketsizlik, ses değişikliği, ağrı, öksürük, büyüme, lenfadenopati, çocukluk döneminde radyoterapi öyküsü ve ailesel tiroit kanseri öyküsü bulunur. Elle muayenede saptanan, görüntüleme yöntemlerinde saptanmayan lezyonlar insidentaloma olarak isimlendirilirler.

Tiroit nodül değerlendirmesinde tiroit disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla ilk basamak laboratuvar tetkiki TSH değerlendirmesi olmalıdır. TSH düşükse sintigrafi, yüksek veya normale USG önerilir.

Tiroit nodüllerinin malignite riskini değerlendirmede sonografik değerlendirme esas alınır (Şekil 7). Tiroit/ boyun ultrasonu, nodüler guatr, şüpheli tiroit nodülü veya BT, MR PET-BT gibi başka bir görüntüleme çalışmasında tiroit nodülünü düşündüren radyografik anormalliği olan tüm hastalarda yapılmalıdır.

Tiroit USG ile tiroit parankimi (homojen, heterojen), nodülün boyutu, lokalizasyonu, sınırları, içeriği (solid, kistik mikst), kalsifikasyon varlığı ve tipi, şekli, vasküleritesi, nodülün tiroit bezi dışına uzanımı, şüpheli servikal lenfadenopati (santral veya lateral) varlığı, ekojenitesi değerlendirilir. Genellikle, sadece 1 cm'den büyük nodüller değerlendirilmelidir, çünkü klinik olarak kanser olma potansiyelleri daha yüksektir. Bazı durumlarda, klinik semptomlar veya ilişkili lenfadenopati nedeniyle malignite riski taşıyan ve değerlendirme gerektiren 1 cm'den küçük nodüller olabilir. Çok nadir durumlarda, maligniteyi destekleyen işaretler olmayabilir ancak yine de morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Maliyet/fayda değerlendirmesi yapıldığında bu tür tüm küçük tiroit kanserlerini teşhis ve tedavi etme girişimlerinin yarardan çok zarar getirdiği düşünülmektedir.

Genel olarak, kılavuz klinik strateji, çoğu tiroit nodülünün düşük riskli olduğunu ve birçok tiroit kanserinin insan sağlığı için asgari risk oluşturduğunu ve etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini kabul eder (29).



Şekil 7: ATA rehberliğinde sonografik paterne göre malignite riski

Tiroit nodüllerinin doğru tanısında biyopsi kritik rol oynar. Tiroit nodüllerinin malignite potansiyelinin belirlenmesinde kullanılan en yaygın ve altın standart biyopsi tekniği, ince iğne aspirasyon biyopsisi olarak bilinir. Doğru hedeflemeyi sağlar ve biyopsi sırasında komplikasyon riskini minimize eder. Diğer biyopsi yöntemleri rutinde kullanılmaz (30).

2.4.5. Bethesda Sınıflama Sistemi

Ulusal Kanser Enstitüsü, tiroit sitopatolojisinde tanısal standartların belirlenmesi ve yönetimde tutarlılığın sağlanması için Bethesda sınıflandırma sisteminin kullanılmasını önermektedir (31). Bethesda sistemi, tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarını altı kategoriye ayırarak her bir kategoriye özel değerlendirme ve yönetim planı sağlar. Bu sınıflama, tiroit nodüllerinin daha etkili ve bireyselleştirilmiş bir şekilde yönetilmesine rehberlik eder.

2023 Bethesda Sisteminin en önemli özelliklerinden biri, altı tanısal kategoriye tek bir isim atanmasıdır (32). Bu sistem, her kategori için uygun klinik yönetimi yönlendirmek amacıyla öngörülen bir malignite riskine sahiptir. Cibas ve ark. bir literatür incelemesinde malignite oranlarının non-dianostik için %1-4, benign için %0-3, ÖBA/ÖBFL için %5-15,

foliküler neoplasm(FN) için %15-30, malignite şüphesi(MŞ) için %60-75 ve malign sitolojiler için %97-99 olduğunu gösterdi (Tablo 3)(33).

Bethesda sistemi kriterlerine göre, ideal bir sitolojik örnekte en az iki ayrı aspirasyondan alınan ve her birinde en az on ila on beş hücre içeren altıdan fazla folikül barındırmalıdır. Yeterlilik kriterlerinin uygulanması, düşük yanlış negatif oranı ve İİAB'nin daha doğru yorumlanmasını sağlar. Kalite açısından, değerlendirme için tatmin edici kabul edilen tiroit İİAB preparatlarının, iyi korunmuş, iyi boyanmış ve kolayca görselleştirilebilen hücreler göstermesi gerekmektedir.

Non-diagnostik sitoloji yetersiz olarak da bilinir, ancak 2023 yılında yayınlanan Bethesda sisteminde artık yetersiz tanımlı kullanım dışı bırakıldı. (34). Bu kategorinin oranı deneyimli merkezlerde %3 ila %10 arasında değişkenlik gösterir. Foliküler doku elde edilmediğinde kötü huylu hücrelerin yokluğunun negatif biyopsi olarak yorumlanmaması kritik öneme sahiptir. Amerikan Tiroit Birliği yönergelerine göre non-diagnostik İİA biyopsi sonuçları, genellikle ultrason eşliğinde tekrarlanır. Tekrarlayan non-diagnostik biyopsi sonuçlarında, ultrason rehberliğinde tru-cut biyopsisi de yardımcı olabilir (31).

Tiroit İİAB nin başarısı ve klinik değeri, benign tiroit nodüllerini güvenilir bir şekilde tanımlama yeteneğine dayanır ve bu sayede nodüller tiroit hastalığı olan çoğu hasta için gereksiz cerrahi rezeksiyonu önler. Benign İİAB tanısı, bu nodüller cerrahi rezeksiyona gittiğinde çok düşük bir malignite risk oranı ile ilişkilidir. Bu oran için aralık %2-7; ortalama %4 tür. 2022 Dünya Sağlık Örgütü tiroit tümörleri sınıflandırması göz önüne alındığında, "foliküler nodüler hastalık" teriminin, daha önce kolloid nodül, hiperplastik nodül, adenomatöz nodül veya benign foliküler nodül olarak adlandırılan değişim yelpazesini ifade etmek için tercih edildiği belirtilmektedir.

Tiroit İİA prosedürlerinde sonuçlar %60 ila %70 oranında benignidir; en sık rastlanan lezyon tipi ise foliküler nodüllerdir. Hashimoto tiroiditi ve granümatöz tiroidit, tiroit bezinde görülen diğer yaygın patolojiler arasındadır. Hashimoto tiroiditinin tanısı çoğu hastada klinik görünüm ve laboratuvar bulgularına dayanarak konulabildiğinden, belirgin bir nodül mevcut olmadığı sürece İİAB yapılmamalıdır. Subakut granümatöz tiroidit, de Quervain tiroiditi olarak da adlandırılır, genellikle klinik bir tanıdır. Bu bozukluk tipik olarak ateş, halsizlik ve aşırı hassas bir tiroit bezi ile karakterize viral veya postviral bir sendromdur. Bez oldukça sert olabileceğinden, kanser endişesi İİAB alınmasına yol açabilir. Çok çekirdekli dev hücreler, makrofajlar ve dejenere foliküler

hücreler görülür (31). Yanlış negatif sonuçlar yaklaşık %3'lük bir oranda raporlanmakta ve bu tür durumlar için de takip önerilmektedir.

Sitopatolojik tanısı benign olan hastaların takibi USG özelliklerine göre düzenlenmiş risk tablosu ile olmalıdır (Tablo 2). Buna göre USG'de yüksek riskli değerlendirilenler 12 ay içerisinde USG tekrarı ve de USG altında TİİAB önerilir. Düşük-orta düzeyde riskli USG paterni olanlar 12-24 ay sonra USG tekrarı ve eğer nodülde büyüme varsa (iki nodül arasında en az %20 boyut artışı-en az 2 mm lik artış veya hacimde %50'den fazla değişiklik) veya yeni tespit edilen şüpheli nodül olursa TİİAB tekrar edilmelidir. Çok düşük şüpheli USG paterni olan nodüllerde (spongiform nodüller dahil) ise USG takibi veya nodülde büyüme olsa dahi TİİAB tekrarının faydası bilinmemektedir. USG eşliğinde iki defa TİİAB sonucu benign gelmesi durumunda USG takibi önerilmez (29).

Bethesda kategorisi III yani önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), tiroit sitopatolojisinde karar verme sürecinin hasta veya hekim açısından daha da zor olabileceği gri bölgeyi temsil eder (35). 2023 yılında, raporlama terminolojisi ve yönetimdeki karışıklığı önlemek amacıyla "belirsiz öneme sahip foliküler lezyon" terimi bethesda sisteminden kaldırıldı; bundan sonra yalnızca "ÖBA" terimi kullanılacaktır. ÖBA, kesin olarak benign ya da malign olmayan bir tanı ifade eden üç "belirsiz" sitopatolojik yorumdan biridir. ÖBA kategorisi, diğer iki belirsiz kategori olan "foliküler neoplazm" ve "malignite şüphesi"ne dahil edilemeyecek kadar yetersiz atipi içeren vakalar için ayrıldı. Bu üç belirsiz kategori arasında ÖBA, cerrahi rezeksiyon verilerine dayanarak, muhtemelen bu kategori için genel malignite riski fazla tahmin eden, en düşük malignite riskine sahiptir. Ayrıca, ÖBA yorumuna yol açan atipinin sitomorfolojik doğasına göre malignite riski değişiklik gösterir. Özellikle, nükleer atipi ile ilişkili ÖBA, yalnızca mimari atipi veya çoğunlukla onkositlerle karakterize edilen diğer paternlerle ilişkili ÖBA'ya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek malignite riskine sahiptir.

2023 yılında Bethesda sistemi, ÖBA alt sınıflandırmasını iki gruba ayırarak daha da basitleştirdi: "nükleer" (daha önce "sitolojik") ve "diğer." İkincisi, mimari atipi, onkositik atipi ve lenfositik atipi gibi durumları içerir. ÖBA'nın bu yeni alt sınıflandırması, sitopatologlar ve hastayı yöneten klinik ekip arasındaki malignite riski hakkında iletişimi iyileştirmek amacıyla nükleer atipiyi, diğer tüm ÖBA morfolojik paternlerinden ayırt etmenin önemini vurgular (34). Bu kategoride önerilen klinik eylem tekrarlanan İİAB'den

cerrahi lobektomiye kadar değişkenlik gösterir. Bu bağlamda, hastaların yönetimi büyük ölçüde endokrinoloğun kişisel becerilerine bağlıdır ve bazen moleküler analize dayalı ek bilgi gerektirir (36).

ÖBA/ÖBFL kategorisi için ATA klavuzunun önerileri şunlardır: ÖBA/ÖBFL tanısından sonra nodüllerde şüpheli USG özelliklerine göre direkt olarak cerrahi veya takip kararı vermek yerine moleküler testler veya TİİAB tekrarı tercih edilebilir. Moleküler testler ile ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte sitolojik olarak ÖBA/ÖBFL, FN/FNŞ veya MŞ olarak sınıflandırılan ve moleküler testlerde mutasyon pozitifliği olduğu bildirilen nodüller için malignite riskinin %95 oranının üzerinde olduğu unutulmamalıdır. Eğer biyopsi tekrarı veya moleküler testler yapılamazsa, klinik risk faktörleri, sonografik özellikler ve hastanın tercihi değerlendirilerek takip veya tanısal cerrahi yapılabilir. Vakaların çoğunda TİİAB tekrarı tanıyı kesinleştirir fakat %10-30 oranında ÖBA/ÖBFL tanısı tekrarlanır. Bu durumda hastalara cerrahi önerilir (29).

Açık ve net bir iletişimi sağlamak için "foliküler neoplazm şüphesi" terimi yerine yalnızca "foliküler neoplazm" terimi kullanılmalıdır. Bu kategori, en az orta derecede hücresel olan ve çoğu mikروفoliküller ve/veya hücre yoğunluğu, trabeküller veya tek hücreler şeklinde önemli mimari anormallik gösteren foliküler hücrelerden oluşan aspiratlar için oluşturuldu.

"Foliküler neoplazm" kategorisi, potansiyel olarak içerisinde foliküler karsinom bulundurabilecek nodülleri tanımlamak için kullanılır. Laboratuvarların bir kısmı, bu kategoride olan vakaların yaklaşık %35'inin neoplazm olmadığını, çoğunlukla multinodüler guatrın foliküler hücrelerinin hiperplastik proliferasyonları olduğunu ortaya koyduğu için "foliküler neoplazm için şüpheli" terimini kullanmayı tercih etmektedir. Bu kategori için lobektomi genel olarak önerilen bir yöntemdir. Bu kategoride incelenen nodüllerin yaklaşık %15'ten %35'ine kadarının malign olduğu belirlendi. Hürthle hücreli neoplazmlar da bu kategoriye dahil edilmektedir (34).

Sitolojik tanısı FN/FNŞ olan nodüllerde tanısal amaçla cerrahi eksizyon yapılması uzun süre boyunca standart yaklaşım kabul edildi. Fakat klinik ve sonografik özellikleri dikkate alarak, doğrudan cerrahi tercih etmektense, moleküler testler malignite riskini değerlendirmek için kullanılabilir. Eğer moleküler testler yapılamaz veya sonuç alınamazsa FN/FNŞ tanıılı tiroit nodülünün kesin tanısı için cerrahi olarak eksizyonu önerilir (29).

Malignite şüphesi tanı kategorisi, tiroit ince iğne aspirasyonunun sitomorfolojik özelliklerinin papiller tiroit karsinomu, medüller tiroit karsinomu, lenfoma veya başka bir malign neoplazm için endişe verici olduğu, ancak kesin bir malign (Bethesda VI) tanısı için niceliksel ve/veya niteliksel olarak yetersiz olduğu durumlarda kullanılır (34). Çoğu karsinom türünün İİAB ile tanısı konabilirken, bazılarının özelliklerinde ince detaylar olabilir. Örneğin papiller karsinomun foliküler varyantında tanı koymada zorlanılabilir. Eğer tanı belirsizse, lezyonlar "malignite şüphesi" kategorisine alınır ve bunların yaklaşık %60 ile %75'inin malign olduğu saptandığından dolayı lobektomi veya tama yakın total tiroidektomi önerilir. Bu kategori ayrıca medüller karsinom ve lenfoma gibi şüpheli lezyonları da içerir ve burada immünohistokimyasal analiz veya akış sitometrisi gibi yardımcı testlerin kullanımı faydalı olabilir.

Malign kategori papiller kanser, medüller tiroit kanseri, tiroit lenfoması, anaplastik kanser ve tiroit metastazı yapan kanserleri içerir. Sitoloji ile malignite tanısı konulan hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir (29).

Tablo 2: ATA 2015'e göre sonografik özellikler ve İİAB önerileri

Şüphe	Sonografik Özellik	Risk%	Biyopsi
Yüksek	1-Solid hipoekoik 2-Parsiyel kistik nodülde solid hipoekoik komponent + düzensiz sınır / mikrokalsifikasyon / uzunluk > genişlik / ekstratrioidal uzanım / yumuşak doku bileşeni ile kenar kalsifikasyonları	>70-90	≥1 cm ise önerilir
Orta	Düzenli sınırlı hipoekoik nodül Mikrokalsifikasyon, ekstratrioidal uzanım veya uzunluk>genişlik yok	10-20	≥1 cm ise önerilir
Düşük	1-İzoekoik/hiperekoik solid nodül 2-Parsiyel kistik nodül (ekzantrik solid komponenti olan) Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, ekstratrioidal uzanım veya uzunluk>genişlik yok	5-10	≥1.5 cm ise önerilir
Çok düşük	1-Spongiyöz 2-Herhangi bir şüpheli özellik içermeye parsiyel kistik nodül	<3	≥2 cm ise yapılabilir, takip bir seçenektir.
Benign	Saf kistik nodül	<1	Biyopsi önerilmez

Tablo 3: Tiroit sitopatolojisi raporunda Bethesda sınıflaması: tanısal kategoriler ve malignite riski

Bethesda Sınıfı	Malignite Riski
I. Non-diagnostik	%1-4
II. Benign	%0-3
III. AUS-FLUS	%5-15
IV. Foliküler neoplazi /şüphesi	%15-30
V. Malignensi şüphesi	%60-75
VI. Malign	%97-99

2.5. Tiroit Kanseri

GLOBOCAN 2020 verilerine göre, tiroit kanseri dünya genelinde dokuzuncu en yüksek kanser insidansına sahiptir. Tiroit karsinomu için ölüm oranları genel olarak çok düşüktür. Diferansiye tiroit karsinomları genellikle mükemmel bir prognoza sahiptir ve 10 yıllık sağ kalım oranları %90-95'i aşmaktadır (37). Hastaların yaklaşık %75'ini kadınlar oluşturmaktadır. Ortalama tanı alınan yaş 50'li yaşlar olup, tiroit kanseri 16-33 yaş arası ergenler ve genç yetişkinlerde en yaygın maligniteyi oluşturmaktadır. Tiroit karsinomları, köken aldıkları hücre tipine göre iki ana gruba ayrılır. Bunlar epitel hücrelerinden kaynaklanan ve tiroitteki malign tümörlerin yaklaşık %95'ini oluşturan medüller olmayan tiroit kanserleri (papiller, foliküler, ve anaplastik karsinomlar) ve tiroidin kalsitonin üreten parafoliküler hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroit kanseridir. MTC vakalarının %20'si genetik bir temele dayanır ve çoğu multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının bir parçası olarak görülmektedir. Bu nedenle, özellikle ailesel MTC vakalarında genetik testler ve düzenli takip büyük önem taşır. Medüller ve medüller olmayan tiroit kanserleri arasındaki bu farklılıklar, hastalığın tedavisi ve yönetimi açısından önemlidir (28).

Son 40 yılda, dünya genelinde tiroit kanseri insidansında belirgin bir şekilde artış gözlemlenmiş, bu artış kadınlarda daha fazla etkili olmuştur. Araştırmalar, bu artışın aslında küçük, düşük riskli papiller tiroit kanserinin tespitinin artmasıyla ilişkili olduğunu

ve bunun, tiroit ultrasonografisinin yaygınlaşmasından kaynaklandığını ortaya koymaktadır (38).

Diferansiye tiroit kanserleri, tiroit epitel hücrelerinden kaynaklanırlar ve vakaların %95' inden fazlasını oluşturan en yaygın tiroit kanserleridir ve tiroit foliküler epitel hücrelerinden kaynaklanır. İyi diferansiye tiroit kanserleri kategorisine papiller tiroit kanseri, folliküler tiroit kanseri ve Hurthle hücreli tiroit kanseri girer. Kötü diferansiye tiroit kanseri, diferansiye tiroit kanserine göre daha agresif olan foliküler kaynaklı bir tiroit kanseridir (39).

2.5.1. Papiller tiroit kanseri

Papiller tiroit kanseri tiroit kanserleri içerisinde en sık görülen olup, yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır. Uygun tedavi yapılırsa uzun dönemde en iyi prognoza sahip olan tiroit kanseridir fakat boyunda lenf nodu metastazı yapma eğiliminin olduğu akılda tutulmalıdır (40). Daha nadir olarak da akciğerleri tutar (39) . Tiroit kanserleri içerisinde radyasyonla ilişkisi en çok olan kanserdir (41). Ortalama 3. ve 4. dekat aralıklarında saptanır. İleri yaşlarda daha agresif seyreder (42).

Papiller tiroit kanserlerinin tedavisi cerrahidir. Görüntüleme veya cerrahi sırasında servikal lenf düğümlerine yayılım varsa santral boyun diseksiyonu da ameliyata eklenir .

2.5.2. Folliküler tiroit kanseri

Folliküler tiroit kanseri, uzak bölgelere hematolojik olarak metastaz yapma eğiliminde olan yüksek riskli kanserlerdendir. Özellikle akciğerler ve kemiklere metastaz yaparlar (39). İİAB'de teknik kısıtlamalar nedeniyle foliküler adenomlar ve foliküler karsinomlar tanısız olarak birbirinden ayrılamazlar bu sebeple ayırıcı tanısı için moleküler test veya ek yol gösterici yöntemlere ihtiyaç vardır.

Foliküler lezyonlarda malignite ayırımında en önemli kriter kapsül veya damar invazyonu olup olmamasıdır (43).

2.5.3. Hürtle Hücreli Karsinom

Hurthle hücreli tiroit kanseri, hematolojik olarak metastaz yapma eğiliminde olan yüksek riskli kanserlerdendir. Tiroit kanserleri içindeki oranı 3% olarak bilinmektedir.

Kapsül ve damar invazyonu nedeniyle İİAB ile tanı konulamaz. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından foliküler kanserlerin alt tipi olarak sınıflandırıldı.

2.5.4. Anaplastik tiroit kanseri

Anaplastik tiroit kanseri, %1'den az, nadir görülen bir tiroit kanseridir ve genellikle hızla büyüyen bir boyun kütlesi olarak ortaya çıkar. Hastalar genellikle ses kısıklığı, disfaji, dispne ile gelirler. Muayenede, bu hastaların çoğunda servikal lenf bezi büyümesiyle birlikte veya olmadan tiroitte büyük, sert bir palpabl kitle bulunur. Uzak metastazın en yaygın görüldüğü yer akciğerlerdir, ardından kemikler ve beyin gelir.

Anaplastik tiroit kanseri genellikle diferansiye tiroit kanserinden gelişir ve onunla birlikte bulunabilir, ancak de novo da ortaya çıkabilir. Uzun süredir diferansiye tiroit kanseri öyküsü olan hastalarda, yukarıda bahsedilen semptomlarla başvurmaları durumunda anaplastik dönüşümden şüphelenilmelidir. Bu nadir görülen tümörlerin hızlı büyümesi nedeniyle kötü prognoza sahip olduğundan, anaplastik tiroit kanseri tedavisinde uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirme önerilir. Klinik denemelerde umut verici tedaviler test edilmektedir ve bunlar hayatta kalma şansı için en iyi seçenek olabilir (39).

2.5.5. Medüller tiroit kanseri

Medüller tiroit kanseri tüm tiroit kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Tiroidin parafoliküler nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanır. Genellikle 4. ve 6. dekatlarda tek bir tiroit nodülü olarak ortaya çıkar. Bazen boyundaki lenfadenopati ilk belirti olabilir, çünkü sıklıkla servikal lenf düğümlerine metastaz yapar. Palpable medüller tiroit kanseri ile başvuran hastaların %70'i ameliyat sırasında servikal lenf nodu metastazına sahip olur.

Bazı hastalar, tiroit nodülü, ateş basması ve ishal ile başvurarak, yaygın metastatik hastalığı düşündüren klasik bir tablo sergiler (39). Vakaların %80'ini sporadik hastalık oluşturur; geri kalan hastalarda ise multiple endokrin neoplazi tip 2A (medüller tiroit karsinomu, paratiroid tümörleri ve feokromositoma), tip 2B (medüller tiroit karsinomu, feokromositoma, mukozal nöromlar ve marfanoid yapı) veya ailesel medüller karsinom gibi kalıtsal tümör sendromları bulunur. Sporadik medüller tiroit karsinomu tanısı genellikle tek bir nodülün ince iğne aspirasyonundan sonra şüphelenilir. Bazı uzmanlar tarafından önerilse de, bir nodülü değerlendirmek için rutin serum kalsitonin ölçümü önerilmez, çünkü maliyet etkin değildir ve sonuçlar yanıltıcı olabilir (44).

2.5.6. Tiroit Kanseri Evrelemesi

ATA kılavuzları, tiroit kanserinin yönetiminde kişiselleştirilmiş yaklaşımlar sunarak her hastanın bireysel risk profilini dikkate almayı vurgulamaktadır. Bu kapsamda, tümör boyutu, invazyon durumu ve metastaz gibi faktörler göz önüne alınarak tedavi seçenekleri belirlenir. ATA, ayrıca uzun vadeli izlem ve nüks riskinin değerlendirilmesi konusunda da öneriler sunmaktadır.

ATA kılavuzları çerçevesinde hastanın tedavi süreci şekillendirilirken, hastalık evresine göre en uygun strateji seçilmektedir. Bu noktada, tiroit kanseri evrelemesi kritik bir role sahiptir. Tiroit kanserinin evrelendirilmesi, hastalığın yayılım derecesini anlamak ve hastaya en uygun tedavi planını oluşturmak için kullanılan temel bir yaklaşımdır.

Diferansiyel tiroit karsinomları için birçok klinikopatolojik evreleme ve sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. Risk gruplandırması, yüksek riskli olan hastalarda agresif tedaviye odaklanmak, tümör nüksü veya tümöre bağlı ölüm riski daha düşük olan hastalarda aşırı tedaviden ve olası komplikasyonlarından kaçınmak için kullanılmaktadır. Bu sistemler hasta ve tümöre özgü temel özellikler referans alınarak oluşturuldu. TNM (T, primer tümörün yayılımı; N, bölgesel lenf düğümlerinin durumu; M, uzak metastazların varlığı veya yokluğu) evreleme yöntemi, tiroit kanserinden ölüm riskini tahmin etmek için en faydalı yöntem olabilir ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından onaylandı. Bu sınıflama en son 2018 yılında güncellendi (Tablo 4). Bu sınıflandırmaya göre hastanın yaşı evreyi değiştirmektedir. 55 yaşından büyük olan hastalarda lenf nodu metastazı olmaksızın (N0) tümör boyutunda artış olması evreyi yükseltmektedir. Evre arttıkça hastaların 10 yıllık yaşam beklentisi kötüleşmektedir.

Tablo 4: DTK' nin 8. AJCC/TNM sınıflaması

<p>Primer Tümör (T) Değerlendirmesi</p> <ul style="list-style-type: none">• TX: Primer tümör değerlendirilemedi• T0: Primer tümör lehine bulgu yok• T1: Tümör ≤ 2 cm en büyük çapa sahip ve tiroit içine sınırlı<ul style="list-style-type: none">○ T1a: Tümör ≤ 1 cm ve tiroit içine sınırlı○ T1b: Tümör > 1 cm ama ≤ 2 cm ve tiroit içine sınırlı• T2: Tümör > 2 cm ama ≤ 4 cm ve tiroit içine sınırlı• T3: Tümör > 4 cm tiroit içine sınırlı ya da ekstratiroidal sadece strep kaslara invaze<ul style="list-style-type: none">○ T3a: Tümör > 4 cm ve tiroit içine sınırlı○ T3b: Sadece strep kaslara invazyon oluşturan herhangi bir boyuttaki tümör• T4: Ekstratiroidal yayılımı olmakla birlikte strep kaslar dışı dokulara invaze<ul style="list-style-type: none">○ T4a: Ekstratiroidal yayılım; Deri altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir dahil olmak üzere, herhangi bir boyuttaki tümör○ T4b: Ekstratiroidal yayılım; prevertebral fasya yada karotis arterler yada mediastinal damarlar dahil olmak üzere, herhangi bir boyuttaki tümör
<p>Bölgesel Lenf Nodu (N) Değerlendirmesi</p> <ul style="list-style-type: none">• NX: Değerlendirilemedi• N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok<ul style="list-style-type: none">○ N0a: Bir veya daha fazla sitolojik - histolojik olarak doğrulanmış benign LN○ N0b: Bölgesel lenf nodu metastazı lehine radyolojik ya da klinik kanıt yok• N1: Bölgesel lenf nodlarına metastaz<ul style="list-style-type: none">○ N1a: Unilateral veya bilateral; Level VI veya VII lenf nodları○ N1b: Tek taraflı, bilateral veya kontralateral lateral boyun lenf nodlarına (level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodları

Metastaz (M) Değerlendirmesi

- **M0:** Uzak metastaz yok
- **M1:** Uzak metastaz var

55 Yaş altı

Evre I Herhangi bir T Herhangi bir N M0

Evre II Herhangi bir T Herhangi bir N M1

55 Yaş üstü

Evre I T1/T2 N0 M0

Evre II T1/T2 N1 M0

T3 Herhangi bir N M0

Evre III T4a Herhangi bir N M0

Evre IVa T4b Herhangi bir N M0

Evre IVb Herhangi bir T Herhangi bir N M1

2.6. Mikronükleus Testi

Mikronükleus, nükleer olmayan ama nükleer bir zarfla çevrilmiş, küçük, kromatin gövdeleridir. Bölünen hücrelerde, anafaz sırasında ana çekirdeğe katılamamış, geride kalan asentrik kromozom parçalarından veya bütün haldeki kromozomlardan kaynaklanırlar.

Yavru hücrelere aktarılan kromozomal değişiklikleri temsil ederler. MN, metabolizma veya yaşlanma gibi doğal süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir veya birçok çevresel faktör, tehlikeli alışkanlıklar ve farklı hastalıklar tarafından tetiklenebilir (45). Ayrıca, belirli eser elementlerin ve vitaminlerin yetersiz alımının bir sonucu olarak da ortaya çıkarlar (46).

Yöntem çeşitli kanserojenlerin, pestisitlerin ve diğer toksik ilaçların biyomonitorizasyonu, değerlendirilmesi ve klinik çalışmalarında, benign ve malign epitel

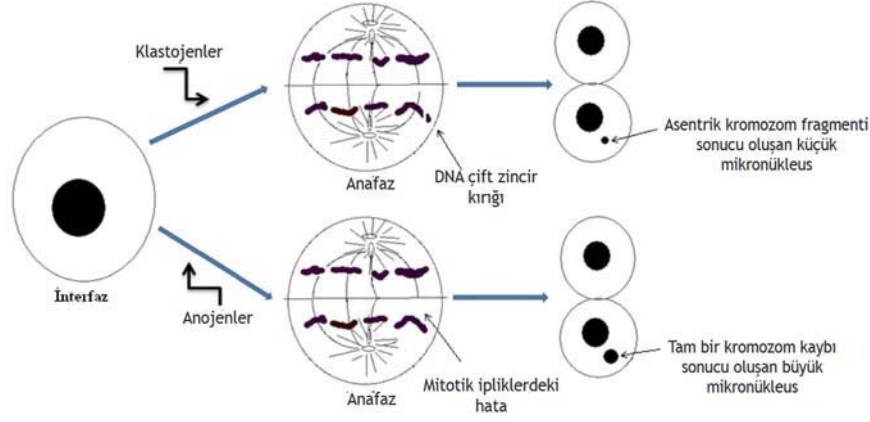
lezyonları ile tümör derecelendirmesinde (displazi ile malignite ayrımı ve farklı displazi dereceleri, fibroadenom ile infiltratif duktal karsinom karşılaştırması), efüzyonlarda reaktif ve metastatik ayırımında (efüzyon sıvısında adenokarsinom ile reaktif mezotel hücrelerinin ayrımı), kanser taramasında (servikal, meme, ürotelyal, ağız boşluğu, akciğer, üst aerodigestif trakt ve kolon kanserleri), hastalık takibinde (radyoterapi gören nazofarenks kanseri hastalarının izlenmesi), genetik nedenli hastalıklarda sitotoksisite belirteci olarak kullanılmaktadır (47).

Genellikle kan ve kemik iliği hücrelerinde uygulanan bir analizdir fakat çeşitli çalışmalarda böbrek, embriyo, karaciğer, akciğer, solungaç, bağırsak, üriner epitel hücreleri, serviks, burun ağız epitel hücreleri, deri fibroblastları ve over hücreleri gibi pek çok hücre için MN testi yapılmıştır (48),(46).

Mikronükleus ilk olarak 19. yy başlarında, hematolog olan William Howell ve Justin Jolly tarafından insan retikülositlerinde, feulgen pozitif, Howell-Jolly cisimleri olarak tanımlanmıştır. Mikronükleus testi (MNT) terimi ilk kez Boller ve Schmidt tarafından önerilmiştir ve Heddle, mutajenlerin genotoksik ölçüsünü saptamada basit bir yöntem olduğunu ve mikronükleus oluşumunun kromozom anormalliklerinin sıklığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (49).

Mikronükleus oluşumundaki mekanizma anlaşılır şekilde çözüme kavuşmuştur. Genellikle hücre siklusunu kontrol eden genlerdeki eksikliklerden, mitotik iğdeki hatalardan, kinetokordan veya mitotik aygıtın diğer parçalarından ve kromozomal hasarlardan kaynaklanmaktadır. Klastojenik ajanlar kromozomal parça oluşumuna neden olur. Anöjenik ajanlar ise mitotik aparata müdahale eder ve bu şekilde tüm kromatitlerin veya kromozomların yanlış ayrılmasına yol açar (Şekil 8). Her iki durum için de kromatinin yavru çekirdeklere dağılımı düzgün bir şekilde olmaz ve sitoplazmada kalır, oluşan bu yapıya da mikronükleus denir. Mikronükleus testi, klastojenik ve aneujenik kimyasalların aktivitesini saptamak için, genomik instabilitenin göstergesi olarak rutinde kullanılmaktadır (50). Sentromer pozitif (C+) MN'nin varlığı, tüm bir kromozomdan oluşması muhtemel MN'yi gösterirken, sentromer negatif (C-) MN, tipik olarak iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın bir sonucu olarak meydana gelenler gibi asentrik parçalardan gelişen MN'yi gösterir (51). MN'de bulunan genetik materyal, bozulmuş ve senkronize olmayan DNA replikasyonunun neden olduğu hatalarla tanımlandı. Nükleusun nükleer por kompleksleri var olmasına rağmen MN'lerin olmadığı gösterildi. Bu nedenle

DNA onarımı ve replikasyonu için gerekli bileşenlerin MN'a iletimi yapılamamakta ve MN içindeki hasar daha da artabilmektedir (52).



Şekil 8: Klastojenler ve anojenler tarafından uyarılan hücrelerdeki MN'ler (48)

Genom stabilitesiyle ilgili çalışmalar kolay değildir, çünkü birçok faktör tarafından sonuçlar değişebilir veya hastalığın doğrudan incelendiği faktörlere atfedilmesini sağlayan düşük istatistiksel güce sahiptirler (45). Sitogenetik harabiyetin belirlenmesinde, uygulanmasının kromozom analizine göre daha kolay olması, sayılan hücrelerin daha fazla olması ve istatistiki açıdan daha anlamlı sonuçlar vermesi gibi avantajları, mikronükleus testinin yaygın olarak kullanılmasında rol oynamışlardır (53,54).

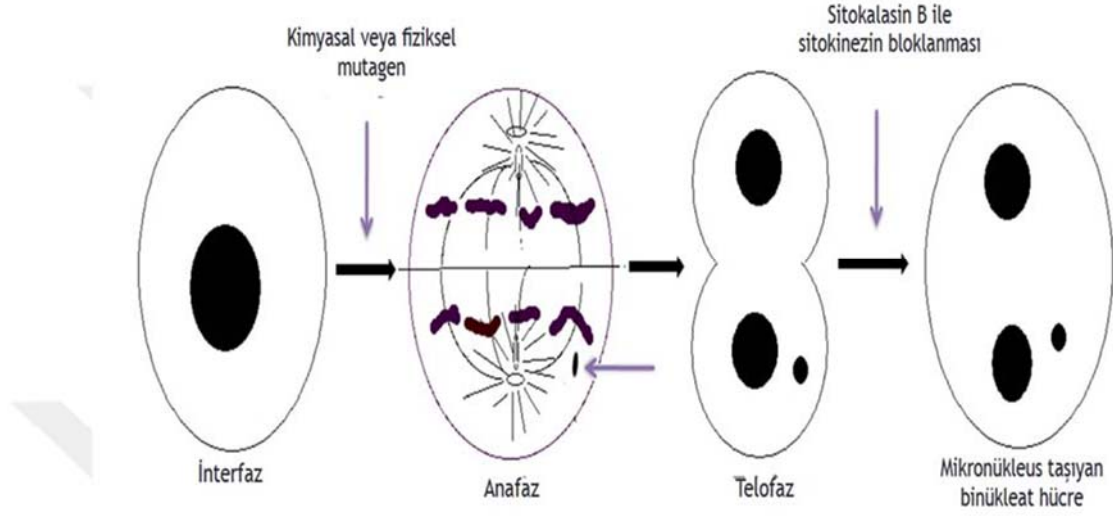
Genotoksisite araştırmalarında genomda genotoksik maddelerden kaynaklanan genetik hasarı belirlemede MN haricinde Binükleus tespiti ve oranları da genotoksisitenin göstergesi olabilir. Dolayısıyla hücre içerisinde binükleusun bulunması genetik hasarın göstergesi olabilir (55). Binükleus ve oluşum mekanizması şekil 9, 10'da gösterilmiştir.

Sitokinezi engellenmiş hücrelerin BN değerleri için değerlendirilmesi gereken özellikler şunlardır;

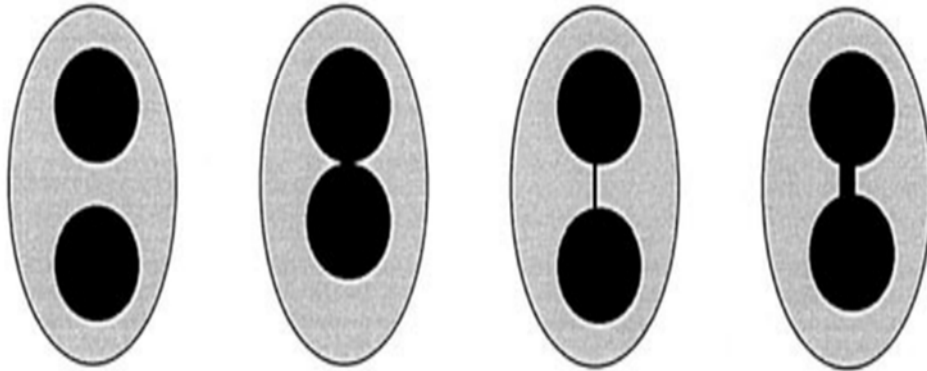
- Hücreler binükleuslu olmalıdır.
- Binükleuslu hücredeki iki çekirdek, sağlam çekirdek zarlarına sahip olmalı ve aynı sitoplazmik sınır içinde yer almalıdır.
- Binükleuslu hücredeki iki çekirdek, yaklaşık olarak aynı boyutta, aynı boyanma deseni ve aynı boyanma yoğunluğuna sahip olmalıdır.
- Binükleuslu hücredeki iki çekirdek, çapı çekirdek çapının 1/4'ünden geniş olmayan ince bir nükleoplazmik köprü ile bağlı olabilir.

-İki ana çekirdek birbirine temas edebilir, ancak ideal olarak üst üste gelmemelidir. Çekirdek sınırları ayırt edilebildiği sürece üst üste gelen çekirdeklere sahip hücreler de değerlendirilebilir.

-Binükleuslu hücrenin sitoplazmik sınırı veya zarı, sağlam olmalı ve komşu hücrelerin sitoplazmik sınırlarından açıkça ayırt edilebilmelidir (56).



Şekil 9: Sitokinezin bloklanması yöntemiyle MN içeren binükleer hücrenin oluşumu (48)



Şekil 10 : Binükleuslu hücreler (56)

MN ve BN dışında, nükleoplazmik köprüler ve nükleer tomurcuklar gibi diğer nükleer anomaliler de ortaya çıkabilir. Nükleoplazmik köprüler, genellikle hücre bölünmesi sırasında, anormal ayrılan kromozomlar arasında oluşan bağlantılardır. Nükleoplazmik köprüler , anafaz aşamasında disentrik kromozomlardan veya tam

ayrılmamış kromatitlerden kaynaklanır. Telofazda, oluşan anafaz köprüleri, iki yavru çekirdeğe benzer vasıfta nükleer membranla sarılır ve çekirdekleri birleştiren nükleoplazmik köprü haline gelir. Nükleoplazmik köprülerin kırılması genellikle telomerleri olmayan bir çift anormal kromozomun oluşumuyla sonuçlanır ve daha fazla uç füzyonu ve gen amplifikasyonu ile sonuçlanır. Amplifiye edilmiş gen dizileri ve çözülmemiş DNA onarım kompleksleri nükleer tomurcuk oluşumuyla ortadan kaldırılır.

MN, farklı dokulardan çeşitli hücrelerde puanlanabilir (57). Nükleer tomurcuklar tipik MN ile aynı morfolojiye sahiptir, ancak ana çekirdeğe bir nükleoplazmik materyal sapı ile bağlanır. Çekirdekten amplifiye edilmiş DNA'nın veya çözülmemiş DNA onarım komplekslerinin eliminasyonundan kaynaklanırlar. Nükleer tomurcuklar, bölünmemiş tek çekirdekli hücrelerde de ortaya çıkabilir (51).

Mikronükleuslar hazırlığı iyi yapılmamış olan yaymalarda, lenfositlerle, trombositlerle, ve eritrositlerle süperpoze olup karıştırılabilir. Hüresel debrisler, boya depozitleri, sitoplazmik granüller tarafından bu yapılar taklit edebilir (58). MN, her zaman boya kalıntıları, bakteriler, nükleer tozlar, kümelenmiş sitoplazmik parçalar, kısmi karyoreksis veya nekrotik çekirdek, diğer hücrelerden gelen üst üste binmiş nükleer fragmanlar ve keratohyalin granüllerden ayırt edilmelidir (47).

MN'lerin diğer mikroskopik materyallerden ayırımında kullanılan özellikler aşağıda her bir materyal için ayrı ayrı olarak ifade edildi (47).

Nükleer döküntüler

- Arka plan materyali olması
- Düzenli yüzeyli olması
- Genellikle çok sayıda olması

Bakteri / bakteri kolonisi

- Tekil veya çok sayıda yuvarlak yapılar halinde kümelenmesi
- Çekirdekten farklı bir dokuya sahip olması
- Arka planda bulunması

Candida

- Sporlarla birlikte hiflerin de bulunabilmesi

- Hücre dışında da yer alabilmesi
- Aynı boyutta, çok sayıda ve tekdüze boyanma göstermesi

Kerato-hyalin granül

- Çok sayıda olması
- Sitoplazmanın her yerine dağılması
- Boyut ve dokuda polimorfik, katı ve tekdüze olması

Boya kalıntısı

-Yaymada polimorfik granüller; genellikle hücrelerin (çekirdek, sitoplazma veya hücre dışında) üzerinde olması

- Daha koyu renkli olması

Trombosit

- Trombositlerin belirsiz kenarları ve yün benzeri dokusunun olması
- Daha açık renkli boyanması

Araştırmacıların birçoğunun MN testi için kullanmış oldukları tekniklerin başında lenfosit hücre kültürleri ve direkt kemik iliği veya periferik kan hücrelerinin analizi gelmektedir (48).

MN sayımında şu kriterler kullanılmaktadır;

- Mikronükleuslar morfolojik olarak ana nükleusa benzer ve daha küçük olmalıdırlar.

-Çapı genellikle ana çekirdeklerin ortalama çapının 1/16'sı ile 1/3'ü arasında değişir.

-MNi ışığı kırmaz, bu nedenle artefaktlardan kolayca ayırt edilebilirler.

-MN ana çekirdeğe bağlı veya bağlantılı değildir.

-MN ana çekirdeklere dokunabilir, ancak üst üste gelmez ve mikronükleusun sınırı, çekirdek sınırından ayırt edilebilir olmalıdır.

-MN genellikle ana çekirdeklerle aynı boyama yoğunluğuna sahiptir, ancak bazen daha yoğun boyanabilir (59).

Araştırmacılar genellikle 2.000 veya daha fazla, 1.000'in katları şeklinde epitel hücreleri sayar. Hücreler benign, malign veya atipik görünüme sahip olabilir; ancak tüm hücrelerin intakt hücre zarı içermesi gerekir. Dejenerasyona uğramış, morfolojisi bozulmuş veya büyük hücre kümeleri ile birikmiş gruplar mümkünse dikkate alınmamalıdır. İki veya çok çekirdekli hücreler MN gösterebilir ve bu hücreler sayılıp bir puan verilmelidir. Birden fazla MN içeren hücrelerde keratohyalin granüllerin varlığına dikkat edilmeli ve MN morfolojik olarak doğrulanırsa sayıma dahil edilmelidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

‘Tiroit kanserinde mikronükleus testi ile malignite ilişkisinin araştırılması’ adlı tezimiz için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu’ndan 21/07/2023 tarih ve 2023/4446 sayılı etik kurul onayı alındı (Bk. Ek-1 ve Ek-2).

Tiroit nodülü ile takip sürecinde, Ağustos 2023 ile Ağustos 2024 yılları arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında cerrahi tedavisi yapılan, ≥ 18 yaş olan toplam 39 hasta dahil edildi. İşlem öncesinde her hastadan onam alındı.

Çalışma dışı bırakılan hasta grupları; 18 yaş altı bireyler, tiroit nodülü ile takip edilen ancak takip sonucu cerrahi ile sonuçlanmayan hastalar, hücre bölünmesini indükleyen/bloke eden ilaç kullanımı olan hastalar, kemoterapi, radyoterapi öyküsü olan hastalar, alınan biyopsi materyali yetersiz gelen, optimizasyon sağlanamayan hastalardı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalık durumu, ince iğne aspirasyonu ve cerrahi sonrasındaki patolojik tanısı, radyolojik verileri, sigara kullanımı, ailede tiroit kanseri öyküsü, kemoterapi, boyun bölgesine radyoterapi öyküsü durumları değerlendirildi.

3.1. Biyopsi Materyallerinin Elde Edilmesi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ameliyathanesinde cerrahi tedavi uygulanan hastaların cerrahi doku materyalinden steril cerrahi aletlerle biyopsi alındı. Biyopsi alınacak nodülün seçiminde İİAB, USG ve palpasyon verileri kullanıldı.

Nodül tarafındaki normal tiroit dokusundan ve nodülden biyopsi alınarak ayrı kaplarda gidecek şekilde laboratuvara gönderildi. Biyopsiler Genetik laboratuvarında FBS, PBS çözeltilisine alınarak -80 °C soğutucuda stoklandı.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

-Fetal Bovine Serum (Capricon)

- L-Glutamin (Sigma, G7513)
- Phytohemagglutinin (Biological Industries)
- PBS (Phosphate Buffer Saline)
- RPMI 1640 (Sigma, R0883)
- KCl (Merck, 1.04936.0500)
- Metanol (J. T. Baker 8045)
- Asetik Asit (J.T. Baker, 6003)
- Giemsa (Merck, OB332470)
- May-Grunwald (Merck)
- Etil Alkol %96

3.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Konvansiyonel Işık Mikroskobu

Image analyzer görüntüleme

Laminar Kabin

Etüv

Soğutmalı Santrifüj

Vortex

Hassas Terazi

Steril 50 ml'lik Falcon

Steril 15 ml'lik Falcon

Steril Enjektör

Pastör Pipeti

Pozitif şarjlı lam

Petri(6 cm)

3.4. Kullanılan çözeltiler ve besiyerinin hazırlanması

Besiyeri: 100 ml'lik RPMI 1640 üzerine 25 ml Fetal Bovine Serum, 2,5 ml Phytohemaglutinin, 25 ml PBS ve 10 ml L-Glutamin eklenerek hazırlandı ve 15 ml'lik kültür tüplerine 5'er ml olarak paylaştırıldı. Bu aşama laminar flow içerisinde sağlandı. İçerisinde besiyeri bulunan kültür tüpleri kullanım için çıkarılıncaya kadar derin dondurucu içerisinde saklandı.

Hipotonik: 5.6 gr KCl 1000 ml distile su içerisinde çözülerek hazırlandı.

Hazırlanan hipotonik 37 C°'lik kuru etüvde ısıtıldı.

Fiksatif: Hücrelerin fiksasyonu amacıyla, 3:1 metanol:asetik asit karışımı

hazırlandı ve derin dondurucuda soğutulularak kullanıldı. Her kullanım için fiksatif taze hazırlandı.

Boya: %95 Soransen, %5 giemsa ile karıştırılarak giemsa stok boyası hazırlandı.

Giemsa çabuk oksitlendiği için, önce boya karışımı üzerinde biriken oksitlenmiş tabaka kurutma kağıdı ile dışarıya alındı.

May-Grunwald boya hazır kit olarak alındı. Boyama preparasyonu öncesi ve her boyama sonrası preparatlar %96 etil alkole tabi tutulup tespit edildi.

3.5. Tiroit doku preparatların hazırlanması

Laboratuvar çalışması basamakları aşağıda anlatılmaktadır;

- 1)-80 °C soğutucudan çıkarılan örnekler oda ısısında çözdürüldü.
- 2)Numuneler 15 ml'lik falcon tüplere aktarıldı.
- 3)Numunelerin üzerine 8 ml hipotonik çözelti ilave edildi.
- 4)30 dakika etüvde inkübe edildi.
- 5)1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
- 6)Süpernatant atıldı.
- 7)Pellet hücre tabakası üzerine (8 ml, 5 ml, 3 ml) miktarlarında fiksatif eklenerek 3 kez santrifüjleme yapıldı.

8) Pelletler hücre yoğunluğuna göre 2-4 lamlara yayılarak 24 saat kurutmaya bırakıldı.

9) Preparatlar kuruduktan sonra %96 etil alkol ile tespit edildi.

10) %5'lik Giemsa ve May-Grunwald boya ile boyanarak distile sudan geçirildi ve havada kurutmaya bırakıldı.

3.6. Preparatların değerlendirilmesi

Preparatlar üzerindeki tanımlayıcı etiketler analiz öncesinde kodlama ile değiştirildi. Boyanan preparatlar, konvansiyonel ışık mikroskobu altında analiz edildi.

Her preparat için 1000 adet tiroit folikül epitel hücresinde mikronükleus ve binükleus sayıları değerlendirildi. Hücre analizlerinde 20x büyütmede alan taraması yapıldı, 100x büyütmede mikronükleusların doğruluğu teyit edildi. MN ve BN kriterlerine uygun olan hücreler 100x büyütmede image analyzer sistemi ile kayıt altına alındı.

Değerlendirme sırasında mikronükleus çalışmaları için önerilen kalite kriterleri dikkate alındı (58, 60). Bu kriterlere göre;

-Mikronükleuslar morfolojik olarak ana nükleusa benzer ve daha küçük olmalıdırlar.

-Çapı genellikle ana çekirdeklerin ortalama çapının 1/16'sı ile 1/3'ü arasındadır.

-MN ışığı kırmaz, bu nedenle artefaktlardan kolayca ayırt edilebilir.

-MN ana çekirdeğe bağlı veya bağlantılı değildir.

-MN ana çekirdeklere dokunabilir, ancak üst üste gelmemelidir ve mikronükleusun sınırı, çekirdek sınırından ayırt edilebilir olmalıdır.

-MN genellikle ana çekirdeklerle aynı boyama yoğunluğuna sahiptir, bazen daha yoğun boyanabilir.

-Yuvarlak/oval şekil ve düzenli hatlara sahip olmalıdır.

Dışlama Kriterleri

-Keskin ve belirgin sınırları olmayan,

-Köşelenmeler gösteren,

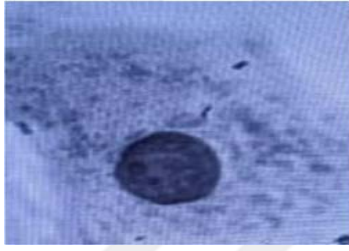
-Nükleus üzerine süperpoze olan,

-Ana nükleustan farklı renk ve dansiteye sahip yapılar taklitçi (periferik kan elemanları, sekret, granül, boya vb.) kabul edilerek mikronükleus olarak değerlendirilmedi.

Mikronükleus içeren tiroit folikül hücresi şekil 11’de verildi. Normal tiroit hücresinde nükleus görüntüsü şekil’12 de verildi.



Şekil 11: Nodüler Tiroit hücresinde normal nükleus ve mikronükleus (100X)



Şekil 12: Normal Tiroit hücresinde nükleus (20X)

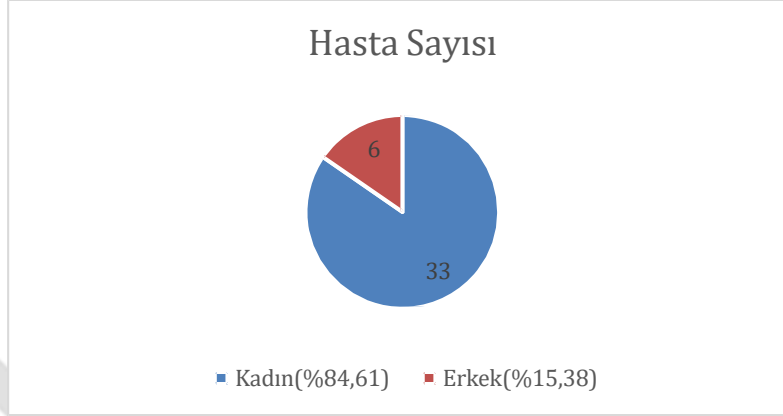
3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler R 4.4.1(R Core Team, 2024) programı ile yapıldı. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sayısal değişkenlerin analizinde karma etki modellerinden (mixed effects models) faydalanıldı. Post hoc ikili karşılaştırmalarda en küçük kare ortalamaları kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Malign ve benign tiroit lezyonlarının ayırt edilmesinde MN ve BN sayılarını değerlendirmek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

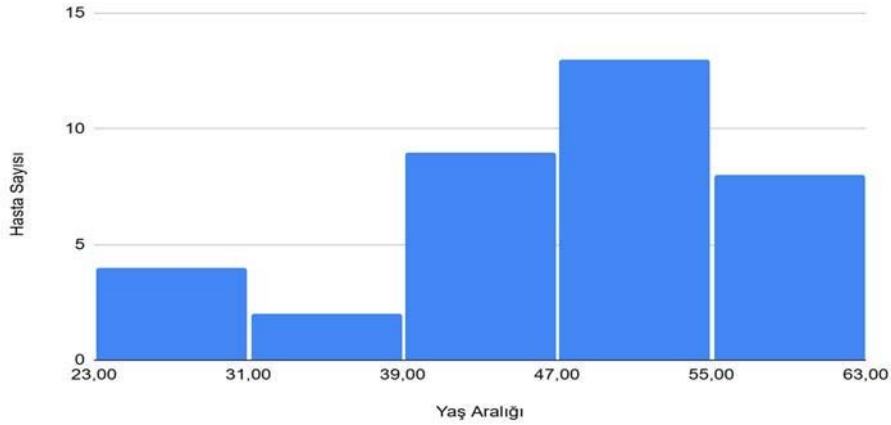
4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 6'sı (% 15,38) erkek, 33'ü (% 84,61) kadındı. (Şekil 13).



Şekil 13: Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaş ortalaması (47.90 ± 10.73) yıl olup, dağılımı 23-63 yıl idi (Şekil 14).



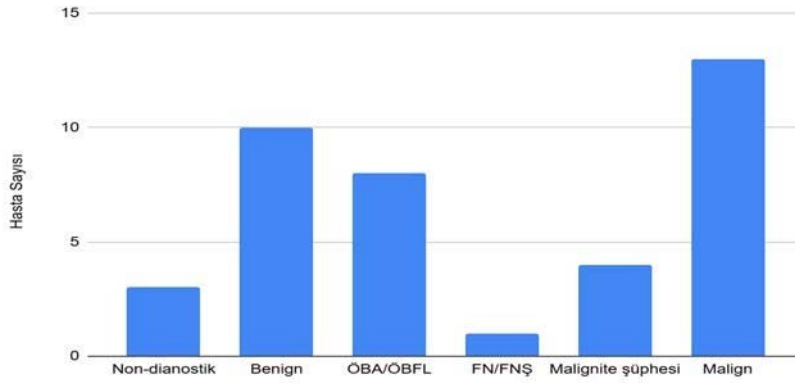
Şekil 14: Yaş dağılımı

Hastaların 6'sında (% 15,38) sigara kullanım öyküsü, 2'sinde (% 5,13) kanser öyküsü, 3'ünde (% 7,69) vitamin veya antineoplastik ilaç kullanım öyküsü vardı.

4.2. Patolojik Bulgular

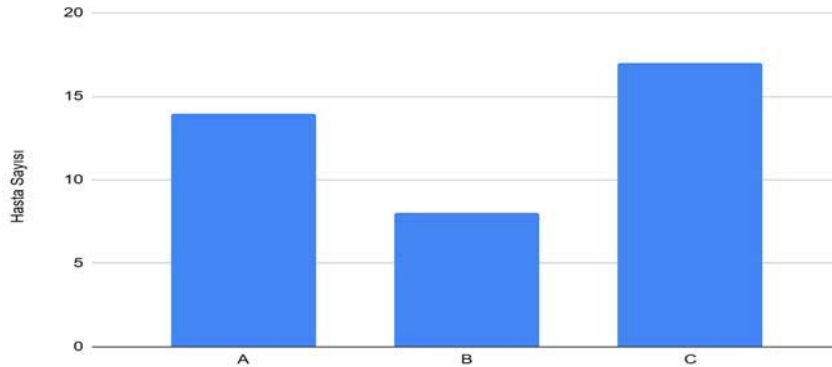
Nodül lokalizasyonu 16 (%41.03) hastada sağda, 22 (%56.41) hastada solda ve 1 (%2.56) hastada ise isthmusta idi.

Sitopatolojik tanı gruplarına göre 3 (% 7,69) hasta non-dianostik, 10 (% 25.64) hasta benign, 8 (%20.51) hasta ÖBA/ÖBFL, 1 hasta (%2.56) FN/FNŞ, 4 (%10.26) hasta malignite şüphesi ve 13 (% 33.33) hasta malign kategorilerinde değerlendirildi (şekil 15).



Şekil 15: Hastaların Bethesda sınıflamasına göre sitopatolojik tanı grupları

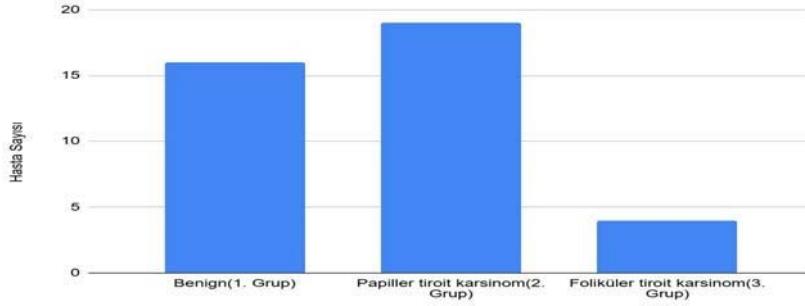
İstatistiksel değerlendirme için Bethesda sınıflamasına göre 1. ve 2. kategori için sınıflandırılan hastalar A grubu, 3. kategori için sınıflandırılan hastalar B grubu, 4.5. ve 6. kategori için sınıflandırılan hastalar C grubu olarak değerlendirildi. A grubunda 13 (% 33,33) hasta, B grubunda 8 (% 20,51) hasta, C grubunda 18 (% 46,15) hasta vardı (şekil 16).



Şekil 16: Bethesda sonuçlarına göre oluşturulan gruplar

Cerrahi sonrasındaki elde edilen materyalin histopatolojik tanılarına göre 16

(%41,03) hasta benign, 23 (% 58,98) hasta ise malign gruplarda yer aldı. Malign gruplar içerisinde 19 (%48,72) hastada papiller karsinom, 4 (% 10,26) hastada foliküler karsinom vardı (şekil 17). Benign tanılı hastalar 1. grup, papiller karsinom olan hastalar 2. grup, foliküler karsinom olan hastalar 3. grup olarak değerlendirildi.



Şekil 17: Cerrahi materyalin patoloji sonuçlarına göre oluşturulan gruplar

4.2.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Gruplarına Göre Normal ve Nodül Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayıları

İİAB sonuçlarına göre A grubunda değerlendirilen normal doku biyopsilerinde MN sayısı ($n=0\pm 0$), BN sayısı ($n=0\pm 0$) idi. B grubunda değerlendirilen normal doku biyopsilerinde MN sayısı ($n=0,12\pm 0,35$), BN sayısı ($n=0,12\pm 0,35$) idi. C grubunda değerlendirilen normal doku biyopsilerinde MN sayısı ($n=0,11\pm 0,48$), BN sayısı ($n=0,17\pm 0,52$) idi (Tablo 5).

İİAB sonuçlarına göre A grubunda değerlendirilen nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=2\pm 1,79$), BN sayısı ($n=1,42\pm 2,06$) idi. B grubunda değerlendirilen nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=4,71\pm 3,77$), BN sayısı ($n=4,71\pm 5,05$) idi. C grubunda değerlendirilen nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=6\pm 2,33$), BN sayısı ($n=4,31\pm 1,95$) idi (Tablo 5).

Tablo 5: İİAB gruplarına göre normal ve nodül dokusundaki MN ve BN sayıları

İİAB Grupları	Normal dokuda MN Sayısı(n±SD)	Normal dokuda BN sayısı(n±SD)	Nodül dokusunda MN sayısı(n±SD)	Nodül dokusunda BN sayısı(n±SD)
A Grubu (Non-dianostik, Benign)	0±0	0±0	2±1,79	1,42±2,06
B Grubu (ÖBA/ÖBFL)	0,12±0,35	0,12±0,35	4,71± 3,77	4,71±5,05
C Grubu (FN veya FN şüphesi, MŞ, Malign)	0,11±0,48	0,17±0,52	6±2,33	4,31±1,95

4.2.1.1. İİAB Gruplarına Göre Normal Tiroit Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayılarının Karşılaştırılması

Normal Tiroit Dokusundaki Mikronükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Normal tiroit dokusunda MN sayıları açısından A (n=0±0) ve B (n=0,12±0,35) grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. (p = 0.986). Benzer şekilde, A(n=0±0) ile C (n=0,11±0,48) grupları arasında (p = 0.983) ve B (n=0,12±0,35) ile C (n=0,11±0,48) grupları arasında (p = 1.000) da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6).

Normal Tiroit Dokusundaki Binükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Normal tiroit dokusunda BN sayıları açısından A (n=0±0) ve B (n=0,12±0,35) grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0.989). Benzer şekilde, A (n=0±0) ile C (n=0,17±0,52) grupları arasında (p = 0.970) ve B (n=0,12±0,35) ile C (n=0,17±0,52) grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p = 0.999) (Tablo 6).

Tablo 6 : İİAB gruplarına göre normal tiroit dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırmaları

İİAB Grupları	MN sayısı(n±SD)	P*	BN sayısı(n±SD)	P*
A Grubu (Non-dianostik, Benign)	0±0	P ^{A-B} :0.986 P ^{A-C} :0.983	0±0	P ^{A-B} :0.989 P ^{A-C} :0.970
B Grubu (ÖBA/ÖBFL)	0,12±0,35	P ^{A-B} :0.986 P ^{B-C} :1.000	0,12±0,35	P ^{A-B} :0.989 P ^{B-C} :0.999
C Grubu (FN veya FN şüphesi, MŞ, Malign)	0,11±0,48	P ^{A-C} :0.983 P ^{B-C} :1.000	0,17±0,52	P ^{A-C} :0.970 P ^{B-C} :0.999

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.

4.2.1.2. İİAB Gruplarına Göre Nodül Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayılarının Karşılaştırılması

Nodül Dokusunda Mikronükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

MN sayısı C grubunda (n=6±2,33), A (n=2±1,79) grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0.001).

MN sayısı B grubunda (n=4,71± 3,77) A (n=2±1,79) grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0.003).

B (n=4,71± 3,77) ile C (n=6±2,33) grupları arasındaki fark anlamsızdı (p = 0.087) (tablo 7, şekil 18).

Nodül Dokusunda Binükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

BN sayısı C grubunda(n=4,31±1,95) A (n=1,42±2,06) grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0.001).

BN sayısı B grubunda (n=4,71±5,05) A(n=1,42±2,06) grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0.003).

B ($n=4,71\pm 5,05$) - C ($n=4,31\pm 1,95$) grupları arasındaki fark anlamsızdı ($p = 0.995$), (tablo 7).

Tablo 7: İİAB gruplarına göre nodül dokusunda Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırmaları

İİAB Grupları	MN sayısı($n\pm SD$)	P*	BN sayısı($n\pm SD$)	P*
A Grubu (Non-dianostik,Benign)	2 \pm 1,79	P ^{A-B} : 0.003 P ^{A-C} : 0.000	1,42 \pm 2,06	P ^{A-B} : 0.003 P ^{A-C} : 0.00
B Grubu (ÖBA/ÖBFL)	4,71 \pm 3,77	P ^{A-B} : 0.003 P ^{B-C} : 0.087	4,71 \pm 5,05	P ^{A-B} : 0.003 P ^{B-C} : 0.995
C Grubu (FN veya FN şüphesi, MŞ, Malign)	6 \pm 2,33	P ^{A-C} : 0.000 P ^{B-C} : 0.087	4,31 \pm 1,95	P ^{A-C} : 0.00 P ^{B-C} : 0.995

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.

4.2.1.3. İİAB Grupları içinde Normal Tiroit Dokusundaki ve Nodüldeki Mikronükleus ve Binükleus Sayılarının Karşılaştırılması

Normal Tiroit Dokusundaki ve Nodüldeki Mikronükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

A grubunda nodül dokusundaki ($n=2\pm 1,79$) MN sayısı, normal dokuya ($n=0\pm 0$) göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.007$).

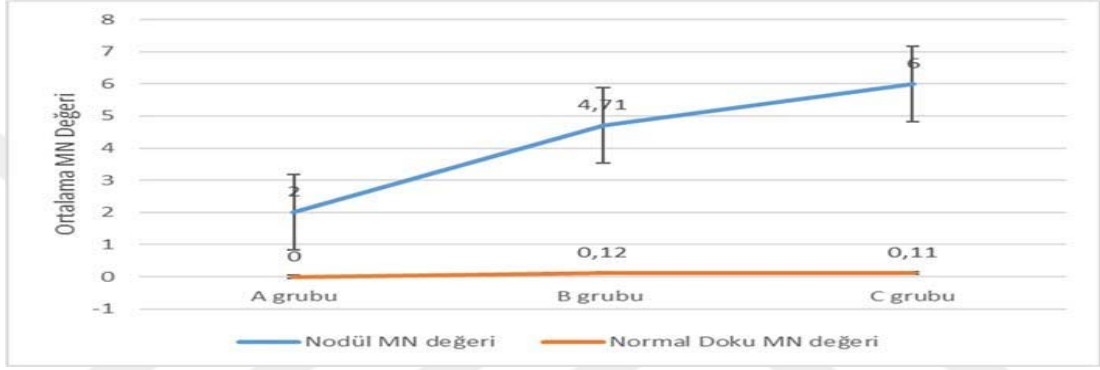
B grubunda nodül dokusundaki ($n=4,71\pm 3,77$) MN sayısı normal dokuya ($n=0,12\pm 0,35$) göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

C grubunda nodül dokusundaki ($n=6\pm 2,33$) MN sayısı normal dokuya ($n=0.000$) göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$), (Tablo 8, şekil 18).

Tablo 8: İİAB grupları içinde normal tiroit dokusundaki ve nodüldeki MN sayılarının karşılaştırılması

İİAB Grupları	MN sayısı(n±SD)		P*
	Normal dokuda	Nodül dokusunda	
A Grubu	0±0	2±1,79	0.007
B Grubu	0,12±0,35	4,71± 3,77	0.000
C Grubu	0,11±0,48	6±2,33	0.000

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.



Şekil 18: Normal ve nodül dokusundaki Mikronükleus sayılarının İİAB gruplarına göre karşılaştırılması

Normal Tiroit Dokusundaki ve Nodüldeki Binükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

A grubunda nodül dokusu (n=1,42±2,06) ile normal doku (n=0±0) arasında Binükleus sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.108).

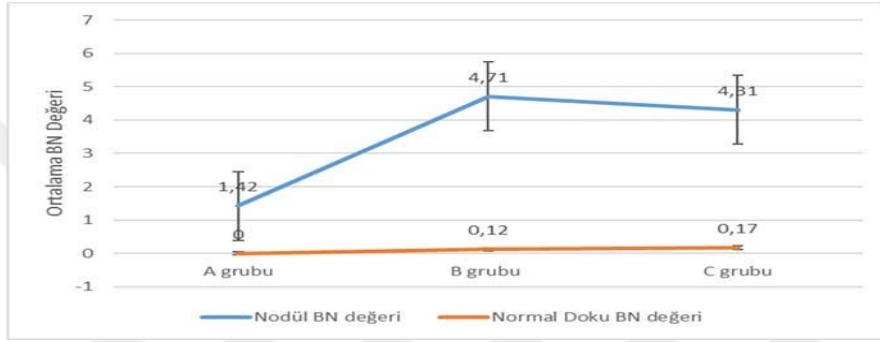
B grubunda nodül dokusundaki (n=4,71±5,05) Binükleus sayısı normal dokuya (n=0,12±0,35) göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000).

C grubunda nodül dokusundaki (n=4,31±1,95) Binükleus sayısı normal dokuya (n=0,17±0,52) göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000) (Tablo 9, şekil 19).

Tablo 9: İİAB grupları içinde normal dokuda ve nodüldeki BN sayılarının karşılaştırmaları

İİAB Grupları	BN sayısı(n±SD)		P*
	Normal dokuda	Nodül dokusunda	
A Grubu	0±0	1,42±2,06	0.108
B Grubu	0,12±0,35	4,71±5,05	0.000
C Grubu	0,17±0,52	4,31±1,95	0.000

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.



Şekil 19: Normal tiroit dokusu ve nodüldeki Binükleus sayılarının İİAB gruplarına göre karşılaştırılması

4.2.2. Cerrahi Patoloji Gruplarına Göre Normal ve Nodül Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayıları

Normal tiroit dokusundaki MN sayısı ($n=0,08\pm0,35$), BN sayısı ($n=0,10\pm0,38$), nodül dokusundaki mikronükleus sayısı ($n=4,23\pm2,99$), binükleus sayısı ($n=3,28\pm3,05$), olarak değerlendirildi. Benign tanı normal doku biyopsilerinde MN sayısı ($n=0\pm0$), BN sayısı ($n=0\pm0$) idi Papiller tiroit karsinom tanı normal doku biyopsilerinde MN sayısı ($n=0,15\pm0,50$), BN sayısı ($n=0,15\pm0,50$) idi. Foliküler tiroit karsinom tanı normal doku biyopsilerinde MN sayısı ($n=0\pm0$), BN sayısı ($n=0,25\pm0,5$) idi (Tablo 10).

Benign tanı nodül biyopsilerinde MN sayısı ($n=1,87\pm1,62$), BN sayısı ($n=1,12\pm1,58$) idi. Papiller tiroit karsinom tanı nodül biyopsilerinde MN sayısı

(n=6,21±2,65), BN sayısı (n=5,05±2,83) idi. Foliküler tiroit karsinom tanılı nodül biyopsilerinde MN sayısı (n=4,25±1,70), BN sayısı (n=3,50±3,51) idi (Tablo 10).

Tablo 10: Cerrahi patoloji gruplarına göre normal tiroit dokusu ve nodüldeki MN ve BN sayıları

Cerrahi Patoloji Grubu	Normal dokuda MN sayısı(n±SD)	Normal dokuda BN sayısı(n±SD)	Nodüldeki MN sayısı(n±SD)	Nodüldeki BN sayısı(n±SD)
Benign (1.Grup)	0±0	0±0	1,87±1,62	1,12±1,58
Papiller Tiroit Karsinom (2.Grup)	0,15±0,50	0,15±0,50	6,21 ±2,65	5,05±2,83
Foliküler Tiroit Karsinom (3. Grup)	0±0	0,25±0,5	4,25±1,70	3,50±3,51

4.2.2.1. Cerrahi Patoloji Gruplarına Göre Normal Tiroit Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayılarının Karşılaştırılması

Normal Tiroit Dokusundaki Mikronükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Benign (n=0±0) ve papiller kanser (n=0,15±0,50) grupları arasında normal tiroit dokusunda MN sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05).

Benign (n=0±0) ve foliküler kanser (n=0±0) grupları arasında da MN sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p = 1.000).

Papiller (n=0,15±0,50) ve foliküler kanser (n=0±0) grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05), (Tablo 11).

Normal Tiroit Dokusundaki Binükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Benign ($n=0\pm0$) ve papiller kanser ($n=0,15\pm0,50$) grupları arasında normal dokudaki Binükleus sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Benign ($n=0\pm0$) ve foliküler kanser ($n=0,25\pm0,5$) grupları arasında da normal dokudaki Binükleus sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Papiller ($n=0,15\pm0,50$) ve foliküler kanser ($n=0,25\pm0,5$) grupları arasında da normal dokudaki Binükleus sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Cerrahi patoloji gruplarına göre normal dokudaki Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırılması

Cerrahi Patoloji Grubu	MN sayısı($n\pm SD$)	P*	BN sayısı($n\pm SD$)	P*
Benign (1. Grup)	0 \pm 0	P ¹⁻² : 0.953 P ¹⁻³ : 1.000	0 \pm 0	P ¹⁻² : 0.963 P ¹⁻³ : 0.965
Papiller Tiroit Karsinom (2. Grup)	0,15 \pm 0,50	P ¹⁻² : 0.953 P ²⁻³ : 0.982	0,15 \pm 0,50	P ¹⁻² : 0.963 P ²⁻³ : 0.995
Foliküler Tiroit Karsinom (3. Grup)	0 \pm 0	P ¹⁻³ : 1.000 P ²⁻³ : 0.982	0,25 \pm 0,5	P ¹⁻³ : 0.965 P ²⁻³ : 0.995

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.

4.2.2.2. Cerrahi Patoloji Gruplarına Göre Nodül Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayılarının Karşılaştırılması

Nodül Dokusundaki Mikronükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Papiller kanser grubunda nodül dokusundaki ($n=6,21 \pm 2,65$) MN sayısı, Benign ($n=1,87\pm 1,62$) gruba göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Foliküler kanser (n=4,25±1,70) grubunda nodül dokusundaki MN sayısı Benign (n=1,87±1,62) gruba göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0.05).

Papiller (n=6,21 ±2,65) ve foliküler (n=4,25±1,70) kanser grupları arasındaki fark anlamsızdı (p = 0.069), (Tablo 12, şekil 20).

Nodül Dokusundaki Binükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Papiller kanser grubunda nodül dokusundaki (n=5,05±2,83) BN sayısı, Benign (n=1,12±1,58) gruba göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0.05).

Foliküler kanser(n=3,50±3,51) grubunda nodül dokusundaki BN sayısı Benign (n=1,12±1,58) gruba göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0.05).

Papiller (n=5,05±2,83) ve foliküler kanser (n=3,50±3,51) grupları arasındaki fark anlamsızdı (p > 0.05), (Tablo 12, şekil 20).

Tablo 12: Cerrahi patoloji gruplarına göre nodül dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus sayılarının karşılaştırılması

Cerrahi Patoloji Grubu	MN Sayısı(n±SD)	P*	BN Sayısı(n±SD)	P*
Benign (1. Grup)	1,87±1,62	P ¹⁻² : 0.000 P ¹⁻³ : 0.024	1,12±1,58	P ¹⁻² : 0.000 P ¹⁻³ : 0.049
Papiller Tiroit Karsinom (2. Grup)	6,21 ±2,65	P ¹⁻² : 0.000 P ²⁻³ : 0.069	5,05±2,83	P ¹⁻² : 0.000 P ²⁻³ : 0.254
Foliküler Tiroit Karsinom (3. Grup)	4,25±1,70	P ¹⁻³ : 0.024 P ²⁻³ : 0.069	3,50±3,51	P ¹⁻³ : 0.049 P ²⁻³ : 0.254

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.

4.2.2.3. Cerrahi Patoloji Grupları içinde Normal Tiroit Dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus Sayılarının Nodüldeki ile Karşılaştırılması

Normal Tiroit Dokusundaki ve Nodüldeki Mikronükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Benign grup içinde nodül dokusunda ($n=1,87\pm1,62$) normal dokuya ($n=0\pm0$) göre MN sayısı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

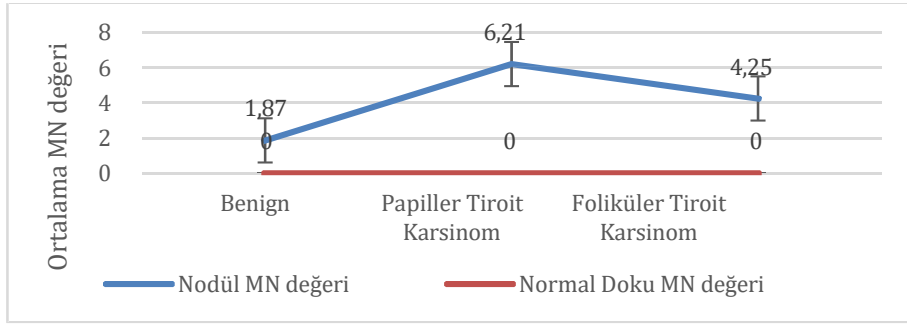
Papiller kanser grubu içinde de nodül dokusunda ($n=6,21 \pm 2,65$) normal tiroit dokusuna ($n=0,15\pm0,50$) göre MN sayısı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Foliküler kanser grubu içinde de nodül dokusunda ($n=4,25\pm1,70$) normal tiroit dokusuna ($n=0\pm0$) göre MN sayısı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$), (Tablo 13).

Tablo 13 : Cerrahi patoloji grupları içinde normal tiroit dokusundaki ve nodüldeki Mikronükleus sayılarının karşılaştırılması

Cerrahi Patoloji Grubu	MN Sayısı($n\pm SD$)		P*
	Normal dokuda	Nodül dokusunda	
Benign (1. Grup)	0 \pm 0	1,87 \pm 1,62	0.001
Papiller Tiroit Karsinom (2. Grup)	0,15 \pm 0,50	6,21 \pm 2,65	0.000
Foliküler Tiroit Karsinom (3. Grup)	0 \pm 0	4,25 \pm 1,70	0.000

P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.



Şekil 20: Cerrahi patoloji grubuna göre Mikronükleus sayılarının karşılaştırılması

Normal Tiroit Dokusundaki ve Nodüldeki Binükleus Sayılarının Karşılaştırmaları;

Benign grup için normal ($n=0\pm 0$) ve nodül ($n=1,12\pm 1,58$) dokuları arasında Binükleus sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

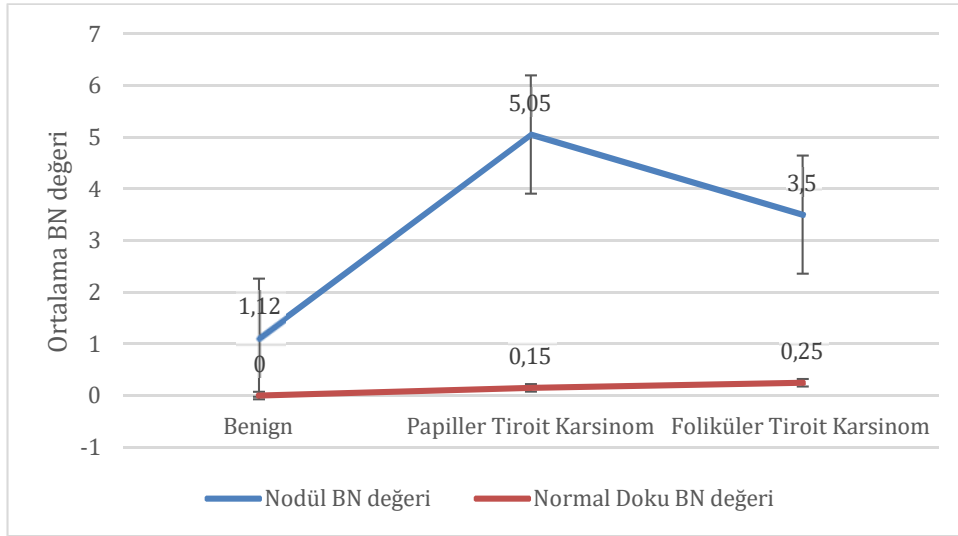
Papiller kanser grubu içinde nodül dokusunda ($n=5,05\pm 2,83$) normal dokuya ($n=0,15\pm 0,50$) göre BN sayısı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Foliküler kanser grubu içinde de nodül dokusunda ($n=3,50\pm 3,51$), normal dokuya ($n=0,25\pm 0,5$) göre BN sayısı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$), (Tablo 14, şekil 21).

Tablo 14 : Cerrahi patoloji grupları içinde normal tiroit dokusundaki ve nodüldeki BN sayılarının karşılaştırılması

Cerrahi Patoloji Grubu	BN Sayısı($n\pm SD$)		P*
	Normal dokuda	Nodül dokusunda	
Benign (1. Grup)	0 \pm 0	1,12 \pm 1,58	0.072
Papiller Tiroit Karsinom (2. Grup)	0,15 \pm 0,50	5,05 \pm 2,83	0.000
Foliküler Tiroit Karsinom (3. Grup)	0,25 \pm 0,5	3,50 \pm 3,51	0.011

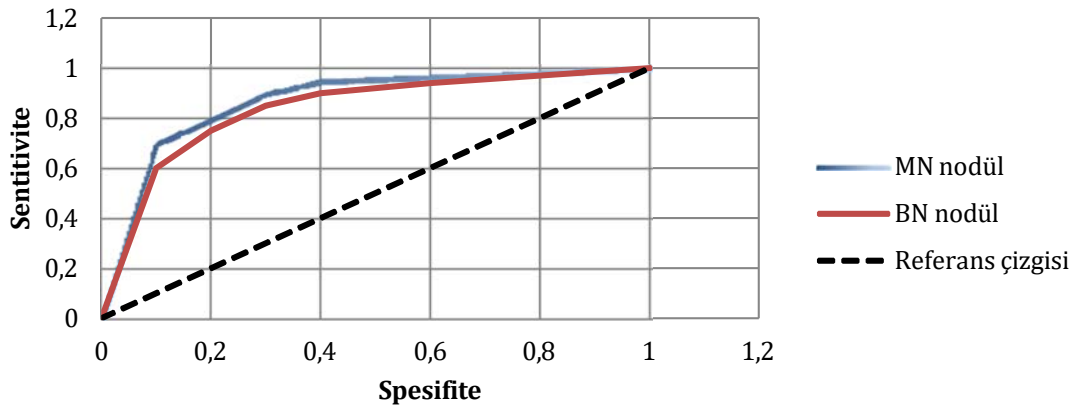
P* değerleri karma etkili model kapsamında elde edildi ve ANOVA testi ile analiz edildi.



Şekil 21: Cerrahi patoloji grupları içinde Binükleus sayılarının karşılaştırılması

Malign ve benign tiroit lezyonlarının ayırt edilmesinde MN ve BN sayılarını değerlendirmek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanıldı. Bu analiz, MN ve BN için optimal kesim noktalarını belirleyerek duyarlılık ve özgüllük değerlerini hesaplamaya olanak sağladı.

ROC Analizi



Şekil 22: Nodüldeki MN ve BN Sayılarının Malign/Benign Ayırımında ROC Analizi

Tablo 15 : Nodüldeki MN ve BN Sayılarının Malign/Benign Ayrımında ROC Analizi Sonuçları

Prediktör	Optimal Kesim Noktası	Eğrinin altındaki Alan(EAA)	Duyarlılık	Özgüllük
MN(nodül)	≥ 5	0.914	0.739	0.938
BN (nodül)	≥ 3	0.876	0.870	0.812

Yapılan ROC analizi sonucunda, nodüldeki MN sayısı ≥ 5 olduğunda, malign tiroit vakaların tespitinde %73 duyarlılık ve %93 özgüllük sağlandı. Bu kategori için eğri altındaki alan 0.914 olarak hesaplandı. Nodüldeki BN sayısı ≥ 3 olduğunda, malign tiroit vakalarının tespitinde %87 duyarlılık ve %81 özgüllük sağlandı. Bu kategori için eğri altındaki alan 0.876 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Tiroit nodülleri, görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla, son yıllarda, yaygın olarak tespit edilen bir problemdir. Ultrasonda, hastaların %70'inde tesadüfen fark edilir, yaşlı hastalarda ise daha sık oranlarda görülür (61). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı oranlar gösterilse de dünyada, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde yaşamını sürdüren insanlarda, palpabl tiroit nodüllerinin prevalansının erkeklerde %1, kadınlarda ise yaklaşık %5 oranında olduğu gösterilmiştir (29).

Tiroit nodüllerinde tanısal değerlendirmede temel amaç, tedavi edilmediği takdirde hastaya zararı olan tiroit kanserini tespit edebilmektir (62).

Tiroit malignitesi için bilinen risk faktörleri, çocukluk çağında radyasyon maruziyeti, tiroit kanseri için aile öyküsü veya tiroit kanserine yatkınlığı içeren kalıtsal sendromlar (Cowden sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu) şeklinde sıralanabilir (63).

İnce iğne aspirasyon (İİA) biyopsisi, tiroit nodüllerinin tanısında yaygın olarak kabul gören, önemli bir yöntemdir. İİAB, iyi huylu lezyonlarda, gereksiz tiroit ameliyatlarının sayısını azaltır. Tiroit nodüllerinin tanısında İİAB yaygın kullanılmasına rağmen, preparatların değerlendirilmesinde tanısal terminoloji ile ilgili kafa karışıklığı yaşanmaktadır. Bu kafa karışıklığını gidermek için Bethesda Raporlama Sistemi oluşturulmuştur (64). Bu sistem 6 farklı tanı kategorisi ve her kategoriye özgü malignite riski içermektedir (65).

Kategori III'te sınıflandırılan tiroit nodüllü hastaların yönetimi konusunda genel kabul görmüş bir öneri üretmek hala ciddi bir zorluğa neden olmaktadır. İİA sırasında elde edilen materyal üzerinde yapılan moleküler testlerin tanıtılması bu konuda bir miktar umut getirmiştir. Ancak, bu tür testler ile ilgili yayınlanan çalışmalarda, çoklu gen panellerinin yüksek maliyetlerini haklı çıkaracak kadar tatmin edici sonuçlar görülmemiştir. Sonuç olarak, endokrin merkezlerin çoğunda, bu tür hastalarla ilgili klinik kararlar, nodülün tahmini malignite riski aralığını daraltmaya yarayan, tekrarlanan İİAB ve sonografik özelliklere dayanmaktadır (66). Nodüllerde nükleer atipi, yapısal atipiye göre malignite ile daha fazla ilişkili olarak değerlendirilmiştir (67). Nükleer atipi açısından Mikronükleuslar bir uyarıcı olarak kullanılabilir.

Mikronükleus, ana çekirdekten kopma ve nükleer zarla çevrili, bir kromozomu veya bir kromozom parçasını içeren küçük bir ek çekirdektir. Mitotik aparatın fonksiyon bozukluğu olması nedeniyle kromozom kırılmalarının oluşması, mitoz iğ iplikçik hataları sonucu kromozomların yanlış ayrılması, MN'nin gelişiminde rol oynayan mekanizmalardır.

MN'ler, genotoksik olaylar, radyoterapi, pre-neoplastik durumlar, neoplazi, genetik, enfeksiyöz durumlarda dokularda gözlemlenebilir. MN, meme fibroadenomları, gastrointestinal sistemdeki hiperplastik polipler ve benign servikal lezyonlar gibi iyi huylu lezyonlarda da görülebilir. Ancak MN'ler kötü huylu lezyonlarda daha sık görülür (58). MN sayısındaki değişiklikler, iyi ve kötü huylu lezyonlarda incelenmiş olup, bu belirteçlerin tiroit nodüllerinde malign/benign ayırımında kullanımı için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu sebeple; tiroit nodülleri üzerine yapılan çalışmalarda MN testi aracılığıyla malignite potansiyeli araştırılabilir.

Bonassi ve ark. yapmış olduğu geniş çaplı bir prospektif araştırmada, kanser mortalitesi ve insidansını izlemek için HUMAN MicroNucleus (HUMN) projesi dahilinde, 10 ülkeden 6718 kişi, 20 laboratuvarında, periferik kandan alınan lenfositlerdeki MN sıklığı açısından incelendi. Elde edilen verilerde lenfositlerde ölçülen mikronükleus sıklığının özellikle ürogenital ve gastrointestinal kanser riskinin artışı için prediktif bir değeri olduğu vurgulandı (68).

Tiroit folikül hücrelerinde MN testini inceleyen toksikoloji ve karsinogenez çalışmalarının bir kısmı hayvanlar üzerinde yapıldı. Bu çalışmalara göre çeşitli karsinojenlerle indüklenen genetik hasar ile tiroitlerde oluşan mikronükleus, kromozomal hasarın bir göstergesi olarak raporlanmıştır (69,70).

İnsan tiroidinde mikronükleusu inceleyen çalışmalar oldukça nadirdir (58). Literatürde bu alanla ilgili yapıldığı bildirilen ilk çalışma 1978 yılında olup, Göran Nilsson tarafından yapıldı (71). Bu çalışmada TİİAB yaymalarında boyutu 1-3 mikron olan mikronükleusların varlığı araştırıldı. Rutin günlük bakılan 600 TİİAB olgusu incelendi ve cerrahi patoloji sonrası histopatolojik tanı alan 25 adet karsinom (papiller, folliküler ya da medüller), 78 adet lenfositik tiroitit, 4 adet subakut tiroitit, 132 adet toksik guatr olgusu seçildi. Kalan 361 adet vaka multinodüler guatrlı benign olgulardan oluşturuldu. Boyama ve hazırlık sürecinden sonra mikronükleus varlığı tarandı. 25 karsinom vakasının 11'inde, 132 toksik guatr vakasının 22'sinde, 78 lenfositik tiroitit vakasının 25'inde, mikronükleus

olduğu görüldü. Subakut tiroidit vakalarında mikronükleus görülmedi. 361 benign vakanın 10 tanesinde mikronükleus saptandı. Bu sonuçlarla mikronükleus varlığının toksik guatr, lenfositik tiroidit ve karsinom vakalarında arttığı ve özellikle kanser alanındaki çalışmalar için mikronükleusun yardımcı bir biyobelirteç olabileceği yorumlandı (71).

Çalışmamızda, tiroit nodülü ile takipli, takibi cerrahi ile sonuçlanan hastalarda, cerrahi materyaldeki nodül ve normal tiroit dokusunda MN testi yapıldı. İİAB grupları ve cerrahi patoloji gruplarında MN ve BN sayıları karşılaştırıldı. Çalışmamızda hem nodül hem de normal tiroit dokusundaki MN, BN sayısı araştırılmak istendiğinden, İİAB girişimine normal doku için de ihtiyaç duyulması, bazı durumlarda İİAB materyalinde çalışma için yeterli hücre sayısının elde edilememesi, cerrahi materyalden olabildiğince fazla hücre sayısının elde edilmesi ve optimizasyonun daha kolay sağlanması gibi nedenlerden dolayı cerrahi materyal üzerinden çalışmaya karar verildi.

Kökenek ve Çoban tarafından 2017 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada tiroit nodülü ile takipli 105 olgu incelenmiştir. Bunların 34'ü folliküler nodüler hastalık, 31'i Hashimoto tiroiditi, 40'ı Papiller tiroit kanserinden oluşmaktadır (11'i Foliküler Varyant-PTK, 29'u klasik PTK). Bu olgular için May Grunwald / Giemsa ile boyanmış olan yaymalarda 1000 adet folikül epitel hücresinde nükleer tomurcuklanma ve mikronükleus varlığı araştırıldı. Malign vakalarda, benign vakalara göre anlamlı derecede daha sık gözlemlendi ($p<0,001$). Mikronükleus ve nükleer tomurcuklanma içeren hücrelerin sıklığının değerlendirilmesinin, malign davranışı tanımlamak için yüksek derecede spesifik, hassas ve tanısal olarak faydalı bir yöntem olduğu savunuldu (72).

Tiroit epitel hücrelerinde radyasyona bağlı oluşan genetik hasar mikronükleus oluşumuna neden olabilmektedir (73). Kökenek ve Çoban tarafından yapılan çalışmada baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan vakalar dışlandı. Bizim çalışmamızda da baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan hastalar analize dahil edilmedi.

Bethesda sınıflamasına göre oluşturulan her bir kategoride belirlenmiş bir malignite riski vardır. Bizim çalışmamızda İİAB sonucuna göre benign kategoriden malign kategoriye doğru ilerledikçe elde edilen MN, BN sayılarının artışının anlamlı olup olmadığı ve ara kategorilerdeki faydası araştırıldı. Aynı zamanda tespit edilen MN, BN sayıları cerrahi rezeksiyon sonrası elde edilen patoloji sonuçları ile de karşılaştırıldı ve malignite durumuna göre anlamlı bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Tiroit nodüllerinin tanısında günümüzde kullanılan altın standart yöntem histopatolojik incelemedir.

Benign olan vakalarda genellikle klinik ve sonografik takip, ÖBA/ÖBFL tanısı olan vakalarda İİAB tekrarı, moleküler test veya lobektomi, FN/FNŞ tanısı olan vakalarda moleküler test veya lobektomi, MŞ ve malign tanısı olan vakalarda ise totale yakın tiroidektomi ya da lobektomi önerilmektedir (29). Bu yüzden klinik oryantasyonu kolaylaştırmak için FNŞ+MŞ+M olguları ortak bir grup altında ayrıca karşılaştırmaya dahil edildi. Bizim çalışmamızda bethesda sistemine göre 6 kategori olan histopatolojik sınıflama 3 başlık altında toplanarak istatistiksel açıdan anlamlılığı değerlendirildi (1.ve 2. kategori A grubu olarak, 3. kategori B grubu olarak, 4.5.ve 6. kategori C grubu olarak). Cerrahi patoloji sonuçlarına göre ise benign (1. Grup), papiller tiroit karsinomu (2. Grup) ve foliküler tiroit karsinomu (3. Grup) olarak 3 gruba ayrıldı.

İİAB grupları arasında MN, BN sayıları açısından anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı. İİAB gruplarına göre nodül dokusundaki mikronükleus ve binükleus sayısı A grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ($p < 0,05$). B ve C grupları arasındaki karşılaştırmada ise mikronükleus ve binükleus sayıları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p > 0,05$). Cerrahi patoloji grupları arasında MN, BN sayıları açısından yapılan kıyaslamada malign nodüllerde benign nodüllere göre anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). Elde edilen bu sonuç MN, BN değerlerinin malign/benign ayırımında yararlı olabileceğini göstermektedir. Foliküler karsinom ve papiller karsinom arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Bu sonuç, malign patoloji grupları arasında MN, BN sayısı açısından oluşan farkın kanser tipini ayırt etmede kullanılamayacak kadar anlamsız olduğunu göstermektedir.

Kökenek ve Çoban yaptıkları çalışmada benign ($n=65$) ve PTK/malign ($n=40$) olguları arasında MN değerlerini benzer kriterlerle karşılaştırdı ve iki grup arasında bizim çalışmamızla uyumlu, anlamlı bir fark bildirdi ($p < 0,001$) (72).

Pavlov ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tiroit bezinde nodül olan 25 kişinin TİİAB yaymaları incelendi ve tiroisitlerde bulunan mikronükleus oranları belirlendi. Tüm benign nodül patoloji türlerinde mikronükleus içeren tiroisitlerin oranı %0,1-0,3 seviyesinde bulundu ve bu sonucun tiroisitlerde spontane oluşan mikronükleusa karşılık geldiği savunuldu. Papiller tiroit kanserinde ise bu oran ortalama %0,4 bulundu. Tümörü olan vakalarda hem aynı taraf hem de karşı taraftaki loblardan alınan tümör dışındaki tiroit parankimine ait olan yaymalarda, mikronükleuslu hücrelerin spontan oluşuma göre önemli derecede daha fazla olduğu bulundu (%0,93-1). Bu sonuçlara göre tiroit parankimindeki

genetik olarak hasarlı hücrelerin yoğunluğundaki belirgin artışın, tiroit bezi karsinomu için karakteristik olduğu savunuldu (74). Bizim çalışmamızda ise hem cerrahi hem de İİAB gruplarında normal tiroit doku biyopsileri arasındaki MN, BN değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p > 0.05$). Bu durum histopatolojik tanısı ne olursa olsun nodül olan lobdaki normal tiroit dokularında MN, BN değerlerinde anlamlı farklılıklar olmadığını göstermektedir.

AlFaisal ve ark. tarafından yapılan tiroit hastalıkları ile ilgili bir çalışmada, MN, binükleuslu hücreler (BNMN) ve nükleer bölünme indeksi (NDI) kan örneğindeki lenfositler üzerinde 1000 hücre sayılarak, giemsa boyalı yaymalarda değerlendirildi. Tiroit kanseri grubunda ($37,58 \pm 3,07$) BNMN frekansı, diğer tiroit bozukluğu gruplarına göre (Hipotiroidizm; $6,60 \pm 1,29$, Toksik guatr; $14,90 \pm 1,69$, Non-toksik guatr; $15,56 \pm 1,76$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Hipotiroidizm grubunda 1.000 hücredeki MN frekansı ($1,55 \pm 0,36$) ve NDI ($0,009 \pm 0,001$) değerleri, diğer tiroit bozukluklarına ((MN: Tiroit kanseri; $6,05 \pm 0,97$, Toksik guatr; $6,09 \pm 0,53$, Non-toksik guatr; $5,34 \pm 0,56$), (NDI: Tiroit kanseri; $0,049 \pm 0,003$, Toksik guatr; $0,032 \pm 0,002$, Non-toksik guatr; $0,025 \pm 0,002$)) kıyasla anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0,05$) ve sağlıklı kontrol grubuyla ($0,0 \pm 0,0$) fark göstermedi. Çalışmada aynı zamanda yaş ve cinsiyet grupları arasında BNMN oluşumu açısından anlamlı bir fark olmadığı bulundu (75). Malign patolojilerde benignlere göre yüksek MN, BN değerlerinin elde edilmesi bizim çalışmamızdaki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Samanta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada malign (infiltratif duktal karsinom) ve benign (fibroadenom) meme lezyonları vakalarında MN skorlaması yapıldı ve meme karsinomunun farklı sitolojik dereceleri arasında MN skorları karşılaştırıldı (76). 40 infiltratif duktal karsinom ve 31 fibroadenoma sahip hastanın MGG ile boyanmış lezyon yaymalarında x100'lük objektif ile 1000 epitel hücresi sayıldı ve MN skorları değerlendirildi. İnfiltratif duktal karsinomda mikronükleus değeri $13,6 \pm 12,8$, folliküler adenomda $0,6 \pm 1,1$ olarak hesaplandı ve ikisi arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,0001$). 20 adet grade 3 infiltratif duktal karsinom, 13 adet grade 2, 7 adet grade 1 vakası kendi içerisinde mikronükleus değeri açısından skorlandı ve karşılaştırıldı. Grade 3 için mikronükleus değeri $21,1 \pm 16,7$, grade 2 için $11,95 \pm 9,2$ ve Grade 1 için $4,3 \pm 2,3$ olarak hesaplandı. Tüm gradeler arasında varyans analizi yapıldı ve tüm gruplar için fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (76).

Sylvia ve ark. tarafından meme sitolojisi yaymalarında MN skorlaması yapılan retrospektif bir çalışmada iyi huylu, adenozis, normal/atipik duktal hiperplazi ve infiltrat duktal karsinomlarında MN skorları karşılaştırıldı. 1000 epitel hücresinde mikronükleus sayıldı. 243 vakanın, iyi huylu (190), adenozis (7), normal (11), atipik hiperplazi (5), derece 1, 2 ve 3 karsinomların (30) ortalama istatistiksel olarak anlamlı mikronükleus skorları sırasıyla (0,5), (2), (2,9), (6,6), (13,2), (20,6) ve (27,5) olarak bulundu ($P < 0,05$). ≤ 1 mikronükleus skorunun iyi huylu vakaların doğrulanmasında yüksek duyarlılığa (%100) ve özgüllüğe (%99) sahip olduğu bildirildi. ≥ 5 ve < 10 mikronükleus skorları orta düzeyde duyarlılığa (%60) ancak atipik duktal hiperplaziyi tespit etmede %99 oranında yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirildi. Mikronükleus skoru ≥ 10 olan hastaların karsinomları tespit etmede yüksek duyarlılık (%96) ve özgüllük (%99) oranlarına sahip olduğu bildirildi (77). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Mikronükleus skorlarının, benign ve malign kategoriler arasında malignite yönünde bir artış gösterdiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tiroit nodülündeki MN sayısı ≥ 5 olan hastalarda, malign tiroit vakalarını tespit etmede %73 duyarlılık ve %93 özgüllük oranları vardı. Malignite tespitinde MN sayısındaki farklılıklar farklı bölgelerin maligniteleri olmalarına bağlanabilir.

Kökenek ve Çoban yaptıkları bir çalışmada 78 adet plevral efüzyon sıvısında (36 adet malign tanı, 22 adet malignite şüphesi tanı, 20 adet benign reaktif mezotelyal hücreleri tanı) 1000 hücrede mikronükleuslu hücrelerin sayısını belirlediler. Yaymalarda mikronükleus skorunu malign sitolojiye sahip olgularda $25,2 \pm 11,5$, şüphelilerde $16,3 \pm 8$, benign olgularda $5,8 \pm 2,9$ olarak hesapladılar. Bu çalışmada malign kategorideki efüzyon örneklerinde şüphelilere göre ve şüpheli kategoridekilerde benignlere göre mikronükleus değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark buldular ($p < 0,001$) (78).

Ganesan ve ark. yaptıkları plevral efüzyon sıvısına ait benzer bir çalışmada kesin malign efüzyon sıvılarına ait 30 vaka ile kontrol grubu olarak reaktif mezotel hücre içeren 30 benign vakayı karşılaştırdılar. Leishman boyalı yaymalarda, 1000 hücrede mikronükleus içeren hücreleri saydılar. Malign ve benign efüzyonlardaki mikronükleus skorlarını sırasıyla $15,77 \pm 9,78$ ve $1,87 \pm 1,78$ olarak buldular. Mann-Whitney testine göre bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdiler ($P < 0,001$). Yaptıkları çalışmada benign ve malign efüzyonlar arasında mikronükleus skorlamasında anlamlı bir fark olduğunu ortaya koydular (79).

Ambroise ve ark. toplamda 132 vakayı içeren (42'si preneoplastik ve neoplastik, 90'ı nonneoplastik) bir seride PAP ile boyanmış smear örneklerinde 1000 adet servikal epitel hücresinde mikronükleus skorlaması yaptılar. İnvaziv karsinom, HGSIL, LGSIL ve nonneoplastik olgular ile yapılan MN skorlamalarında İnvaziv karsinomdaki MN frekansı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($P < 0,05$) (80).

Bizim çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve hem nodül hem de normal tiroit dokusunda tiroit cerrahi materyali üzerinden MN skorlaması yapılan, literatürde bildirilen ender çalışmalardan biridir.

Manuel mikroskopi ile gerçekleştirilen MN testi zahmetlidir. Sonuçlar skorlar yanlılığına ve yorgunluğuna tabidir, bu da skorlar arası ve hatta skorlar içinde değişkenliğe neden olur. Bununla birlikte, bu yöntemlerin boyamada tutarlılığın sağlanması ve optimal olmayan nükleer/sitoplazmik görselleştirme dahil olmak üzere çeşitli sınırlamaları vardır. Mikronükleus ve binükleusun ayrıntılı değerlendirilmesi (1000 hücre için) bizim deneyimizde her lam için ortalama 30 dakika sürdü. Ancak bu alanda tecrübe sahibi olmak ihtiyaç duyulan süreyi kısaltacaktır.

MN testi skorlamasında bir skorlayıcının elde ettiği sonuçların, ikinci bir deneyimli sitogenetikçi tarafından kontrol edilmesi sıkça önerilir, DNA'ya özgü olmayan boyalarla genellikle daha yüksek değerler elde edilir (60). Özellikle nükleusa spesifik çekirdek boyaları ile yapılan MN testi özgünlüğü yüksektir. Giemsa ve May Grunwald boyaları yalnızca ana çekirdek, MN ve BN gibi hasarlı nükleer materyalleri boyayarak sitoplazma ile keskin sınırların ayırt edilmesini sağlar. Bizim çalışmamızda benzer şekilde May Grunwald ve Giemsa ile boyanan numuneler deneyimli iki ayrı sitogenetikçi tarafından kontrol edildi.

MN skorlamasında 1000'den az sayıda hücre sayılması, tahminin önemli ölçüde belirsizlik içermesine neden olur. Başka bir deyişle, 1000'den az hücre sayılmamalıdır, ancak 2000'den fazla hücre saymak sonuçların güvenilirliğini önemli ölçüde artırmayacaktır (60). Bizim çalışmamızda da 1000 hücre sayılarak MN ve BN değeri belirlendi.

Ceppi ve çalışma arkadaşları, bukkal hücrelerle yapılan mikronükleus çalışmalarında ideal grup büyüklüğünün grup başına ≥ 60 birey olması gerektiğini önerdi. Ancak bu sayıya, şu ana kadar yayınlanan çoğu mesleki çalışmada ulaşamadı. Eğer çalışmalar iyi kontrol edilebilirse daha küçük grup büyüklükleri (≥ 20 /grup) kabul

edilebilir. (60). Bizim çalışmamızda dahil edilen kişi sayısı 39'dur. İyi kontrol edilmiş olmasına rağmen daha geniş serilerde çalışma yapılması daha uygun olacaktır.

Bonassi ve ark yaptıkları çalışmada sigara içmenin lenfositlerdeki MN oluşumu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı veya sadece orta düzeyde bir etkisi olduğu ve yalnızca mesleki olarak genotoksinlere maruz kalmayan ağır sigara içiciliğinde (günde > 30 sigara) önemli ölçüde arttığı bildirildi (81). Bizim çalışmamızda sigara içen 7 hasta bulunmaktadır. Bunlardan hiçbiri günde 30 sigaradan fazla içmemektedir.

Alkol tüketiminin MN testindeki rolü için çoğu çalışma bir etki bulmamış olsa da, bazı çalışmalar, alkolden türetilen bir genotoksik kanserojen olan asetaldehiti detoksifiye etmek için gerekli olan ALDH2 genindeki mutasyonlara sahip alkol tüketicilerinde MN değerinin önemli ölçüde yükseldiğini gösterdi (60). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde alkol kullanım öyküsü yoktur.

Çeşitli çalışmalar, insan lenfositlerinde MN'nin kendiliğinden oluşma sıklığının yaşla birlikte arttığını gösterdi. İnsan lenfositlerinde mikronükleus oluşumu rastgele olmayıp, X ve Y kromozomlarının yaşa bağlı mikronükleus oluşumunda artış görülmektedir. Kadınlarda X kromozomunun daha fazla mikronükleus oluşumuna uğramasının nedeni, inaktif X kromozomu olabilir (47). Hastanın yaşı, yaşam tarzı, diyeti, yaptığı fiziksel egzersiz, uyku saatleri, yılın dönemi, vücut kitle endeksi gibi faktörlerde MN değerleri üzerinde etkili olmaktadır (60). Bizim çalışmamızda bu faktörler sorgulanmamış olup, bu faktörleri değerlendirmeye alacak çalışmaların etkili olabilmesi için çok geniş katılımcılarla çalışmayı yürütmesi gerekmektedir.

Geleneksel MN analizi, kromozomal dengesizlik fenotipini yansıtan kromozom anormalliklerinin yalnızca bir kısmını ortaya çıkarabilmekte ve kendi başına karsinogenez için önemli kabul edilen olayların dolaylı ve muhtemelen eksik bir ölçüsüdür. Bu nedenle, Sitokalsin-B MN testinin kullanılması, kanser hastalarındaki kromozom hasarı modeli hakkında bilgi sağlayabilir ve risk tahminlerinin güvenilirliğini artırabilir (82). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada alınan biyopsi örnekleri, diğer çalışmalardan farklı olarak, insan vücudundan alındıktan sonra kültür ortamına konulmadan ve sitokinezi bloke eden ajanlar kullanılmadan yapıldı. Dolayısıyla hücre bölünmesi malign ve benign dokularda kendi seyirinde herhangi bir indükleyici ve bloke edici ajan olmadan direk olarak MN analizine tabi tutuldu. İn vitro olarak elde edilen araştırma bulguları in vivo sitotoksisitenin yansması olarak çalışmamızın en özgün özelliklerinden biridir. Bu araştırma sonuçları,

literatürde oldukça sınırlı sayıda olan tiroit malignitelerinde sitotoksik hasarın tespiti için MN analizi yapılması, Bethesda kategorilerinde takip ve tedavi kararının verilmesinde fayda sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

Literatürde genomik instabiliteyi ve kanser riskini ortaya koymada kullanılan mikronükleus ve binükleus değeri aynı lobdaki nodül ve normal tiroit dokusunda değerlendirildi. Bethesda sistemine göre ileri kategorilerde ve cerrahi patolojiye göre malign raporlanan hastalarda nodül dokusunda Mikronükleus ve Binükleus değerlerinin artış gösterdiği görüldü ve ayırıcı tanıya katkı sağlayacağı düşünüldü. Bethesda sistemine göre ara kategorilerde değerlendirilen olgularda (ÖBA/ÖBFL), cerrahi tedavi yerine, nodül hücrelerinde mikronükleus ve binükleus görülmemesi durumunda takip seçeneği değerlendirilebilir.

Şüpheli hastalarda preop patolojik değerlendirmeye ilave olarak mikronükleus ve binükleus sayılarının tanı açısından katkı sağlayacağı düşünüldü. Literatürde hem nodül hem de normal tiroit dokusunda cerrahi materyal biyopsisinden MN, BN sayımı yapan çalışmalar oldukça enderdir. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen veriler literatüre büyük ölçüde katkı sağlayacaktır. Aynı zamanda bir biyobelirteç olarak görülen bu parametrelerin(MN, BN) daha geniş katılımlı olgu serilerinde İİAB ile çalışılmasına ihtiyaç vardır.

1. Normal tiroit dokusundaki mikronükleus (MN) ve binükleus (BN) sayılarının karşılaştırılmasında, Bethesda sınıflamasına göre farklı kategoriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

2. Nodül dokusunda MN ve BN sayıları, Bethesda sınıflamasına göre orta(3) ve ileri kategorilerde(4,5,6) başlangıç kategorisine(1,2) kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Ancak orta ve ileri kategoriler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

3. Bethesda sınıflamasına göre başlangıç kategorisindeki BN karşılaştırması haricinde bütün kategorilerde, nodül dokusundaki MN ve BN sayıları normal dokuya göre anlamlı derecede yüksekti.

4. Cerrahi patolojilerde normal tiroit dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus sayıları için benign ve malign patolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

5. Cerrahi patolojilere göre nodül dokusundaki Mikronükleus ve Binükleus sayıları, papiller kanserde benigne göre, foliküler kanserde benigne göre yüksek olup istatistiksel

olarak anlamlı idi. Papiller ve foliküler kanserler arasındaki fark anlamsızdı.

6. Cerrahi patoloji sonucu papiller kanser, foliküler kanser ve benign olarak raporlanan hastalarda, Mikronükleus ve Binükleus sayıları nodül dokusunda normal tiroit dokusuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi.

7. Yapılan ROC analizi sonucunda, nodüldeki MN sayısı ≥ 5 olduğunda, malign tiroit vakaların tespitinde %73 duyarlılık ve %93 özgüllük sağlandı. Nodüldeki BN sayısı ≥ 3 olduğunda, malign tiroit vakaların tespitinde %87 duyarlılık ve %81 özgüllük sağlandı.



7. KAYNAKLAR

1. Zhang M, Lin O. Molecular Testing of Thyroid Nodules: A Review of Current Available Tests for Fine-Needle Aspiration Specimens. *Arch Pathol Lab Med*. Aralık 2016;140(12):1338-44.
2. Kant R, Davis A, Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 01 Eylül 2020;102(5):298-304.
3. Valderrabano P, Zota VE, McIver B, Coppola D, Leon ME. Molecular Assays in Cytopathology for Thyroid Cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. Nisan 2015;22(2):152-7.
4. Fenech M, Kirsch-Volders M, Natarajan AT, Surralles J, Crott JW, Parry J, vd. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*. Ocak 2011;26(1):125-32.
5. Bhatia A, Kumar Y. Cancer cell micronucleus: an update on clinical and diagnostic applications. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. Temmuz 2013;121(7):569-81.
6. Connelly KJ, Park JJ, LaFranchi SH. History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):546-56.
7. Dorairajan N, Pradeep PV. Vignette Thyroid Surgery: A Glimpse Into its History. *Int Surg*. Mart 2013;98(1):70.
8. Sakorafas GH. Historical Evolution of Thyroid Surgery: From the Ancient Times to the Dawn of the 21st Century. *World J Surg*. 01 Ağustos 2010;34(8):1793-804.
9. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the History of 'Thyroid Surgery'. *Indian J Surg*. Şubat 2016;78(1):32-6.
10. Rogers-Stevane J, Kauffman GL. A Historical Perspective on Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am*. Aralık 2008;41(6):1059-67.
11. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the History of 'Thyroid Surgery'. *Indian J Surg*. Şubat 2016;78(1):32-6.
12. Sakorafas GH. Historical Evolution of Thyroid Surgery: From the Ancient Times to the Dawn of the 21st Century. *World J Surg*. 01 Ağustos 2010;34(8):1793-804.
13. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg Lond Engl*. 2006;4(3):187-91.
14. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, León EL de. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *Int J Otolaryngol Head Amp Neck Surg*. 04 Temmuz 2018;7(4):160-88.
15. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
16. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
17. Embryology [Internet]. [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidembryology.html>
18. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. Nisan 2010;43(2):221-7, vii.
19. Screening I of M (US) C on MC of RT, Stone MB, Wallace RB. Pathophysiology and Diagnosis of Thyroid Disease. İçinde: *Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction* [Internet]. National Academies Press (US); 2003 [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221541/>

20. Kenhub [Internet]. [a.yer 24 Eylül 2024]. Thyroid gland. Erişim adresi: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/thyroid-gland>
21. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
22. Thyroid and Parathyroid Surgery | Basicmedical Key [Internet]. [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://basicmedicalkey.com/thyroid-and-parathyroid-surgery/>
23. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. Clin Anat N Y N. Ocak 2012;25(1):19-31.
24. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg. Ağustos 2000;24(8):891-7.
25. Thyroid Gland – Anatomy QA [Internet]. 2017 [a.yer 24 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://anatomyqa.com/thyroid-gland/>
26. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 27 Eylül 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>
27. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 01 Aralık 2008;22(6):901-11.
28. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. İçinde: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 27 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>
29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, vd. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 01 Ocak 2016;26(1):1-133.
30. Tafti D, Schultz D. Thyroid Nodule Biopsy. İçinde: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 30 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557883/>
31. Atlas of thyroid cytopathology - UpToDate [Internet]. [a.yer 02 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/atlas-of-thyroid-cytopathology/print?search=bathesda%20system%20&source=search_result&selected_title=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
32. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid®. Eylül 2023;33(9):1039-44.
33. Evranos B, Polat SB, Baser H, Ozdemir D, Kilicarslan A, Yalcin A, vd. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Cytopathology. 2017;28(4):259-67.
34. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. J Am Soc Cytopathol. 01 Eylül 2023;12(5):319-25.
35. Bayraktaroğlu T, Barut F, Çakmak GK. Editorial: Subclassification of AUS/FLUS category for thyroid nodules: trials and evidence-based clinical management. Front Endocrinol. 13 Haziran 2023;14:1209776.
36. Crescenzi A, Palermo A, Trimboli P. Cancer prevalence in the subcategories of the indeterminate class III (AUS/FLUS) of the Bethesda system for thyroid cytology: a meta-analysis. J Endocrinol Invest. 01 Temmuz 2021;44(7):1343-51.

37. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, vd. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 01 Ağustos 2022;20(8):925-51.
38. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *The Lancet*. 06 Mayıs 2023;401(10387):1531-44.
39. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *The Lancet*. 03 Aralık 2016;388(10061):2783-95.
40. Kaplan E, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan RH. Chapter 21 SURGERY OF THE THYROID. İçinde: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, vd., editörler. Endotext [İnternet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 29 Eylül 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285564/>
41. Mackenzie EJ, Mortimer RH. 6: Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust*. 2004;180(5):242-7.
42. Papillary thyroid cancer: Clinical features and prognosis - UpToDate [İnternet]. [a.yer 30 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/7860/print>
43. Nishiyama RH. Overview of Surgical Pathology of the Thyroid Gland. *World J Surg*. Ağustos 2000;24(8):898-906.
44. Sherma SI. Thyroid carcinoma. *The Lancet*. 08 Şubat 2003;361(9356):501-11.
45. Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int J Mol Sci*. Ocak 2020;21(4):1534.
46. Recommendations and quality criteria for micronucleus studies with humans. *Mutat Res Mutat Res*. 01 Ocak 2022;789:108410.
47. Samanta S, Dey P. Micronucleus and its applications. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(1):84-90.
48. Sekeroglu V, Atli Sekeroglu Z. Micronucleus test for determining genotoxic damage. *Turk Bull Hyg Exp Biol*. 2011;68(4):241-52.
49. Mishra N, Srivastava R, Agrawal UR, Tewari RR. An insight into the genotoxicity assessment studies in dipterans. *Mutat Res Mutat Res*. 01 Temmuz 2017;773:220-9.
50. Hintzsche H, Hemmann U, Poth A, Utesch D, Lott J, Stopper H. Fate of micronuclei and micronucleated cells. *Mutat Res Mutat Res*. 01 Ocak 2017;771:85-98.
51. Rodrigues MA, Beaton-Green LA, Wilkins RC, Fenech MF. The potential for complete automated scoring of the cytokinesis block micronucleus cytome assay using imaging flow cytometry. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 01 Aralık 2018;836:53-64.
52. de Groot D, Spanjaard A, Hogenbirk MA, Jacobs H. Chromosomal Rearrangements and Chromothripsis: The Alternative End Generation Model. *Int J Mol Sci*. 02 Ocak 2023;24(1):794.
53. Şekeroğlu V, Şekeroğlu ZA. Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi. *Türk Hij Ve Deney Biyol Derg*. 01 Aralık 2011;68(4):241-52.
54. Widel M, Kolosza Z, Jedruu S, Lukaszczyk B, Raczek-Zwierzycka K, Vwierniak A. Micronucleus assay in vivo provides significant prognostic information in human cervical carcinoma; the updated analysis. *Int J Radiat Biol*. Ocak 2001;77(5):631-6.
55. Cavaş T, Könen S. Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay. *Mutagenesis*. Temmuz 2007;22(4):263-8.
56. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res*. 20 Kasım 2000;455(1-2):81-95.
57. Dhillon VS, Deo P, Bonassi S, Fenech M. Lymphocyte micronuclei frequencies in skin, haematological, prostate, colorectal and esophageal cancer cases: A systematic

- review and meta-analysis. *Mutat Res Mutat Res*. 01 Ocak 2021;787:108372.
58. Kokenek-Unal TD, Coban I. Micronuclei and nuclear buds: Highlighting overlooked indicators of chromosomal damage in thyroid aspiration smears. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(8):673-80.
 59. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. Kasım 2000;455(1-2):81-95.
 60. Nersesyan A, Kundi M, Fenech M, Stopper H, da Silva J, Bolognesi C, vd. Recommendations and quality criteria for micronucleus studies with humans. *Mutat Res Mutat Res*. 01 Ocak 2022;789:108410.
 61. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2018;209(2):92-8.
 62. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 01 Temmuz 2022;10(7):533-9.
 63. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Eylül 2020;105(9):2869-83.
 64. M W, M J. Bethesda System in the evaluation of thyroid nodules: Review. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ [Internet]*. Şubat 2017 [a.yer 10 Ekim 2024];26(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397450/>
 65. Ali SZ, Cibas ES, editörler. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2010 [a.yer 13 Ekim 2024]. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-87666-5>
 66. Słowińska-Klencka D, Klencki M, Duda-Szymańska J, Popowicz B. Optimization of the Management of Category III Thyroid Nodules Using Repeat FNA and TIRADS. *Cancers*. 16 Eylül 2022;14(18): 4489.
 67. Geramizadeh B, Bos-hagh S, Maleki Z. Cytomorphologic, Imaging, Molecular Findings, and Outcome in Thyroid Follicular Lesion of Undetermined Significance/Atypical Cell of Undetermined Significance (AUS/FLUS): A Mini-Review. *Acta Cytol*. 2019;63(1):1-9.
 68. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, vd. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. Mart 2007;28(3):625-31.
 69. Pavlov AV, Gansburgskii MA, Gansburgskii AN, Shashkina MV, Miro TL. The use of micronucleus test for detection of genotoxic damage to the thyroid gland. *Bull Exp Biol Med*. 01 Ocak 2006;141(1):91-4.
 70. Vitagliano D, Portella G, Troncone G, Francione A, Rossi C, Bruno A, vd. Thyroid targeting of the N-ras(Gln61Lys) oncogene in transgenic mice results in follicular tumors that progress to poorly differentiated carcinomas. *Oncogene*. Ağustos 2006;25(39):5467-74.
 71. Nilsson G. Micronuclei Studied in Fine Needle Goitre Aspirates. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 1978;86A(1-6):201-4.
 72. Kokenek-Unal TD, Coban I. Micronuclei and nuclear buds: Highlighting overlooked indicators of chromosomal damage in thyroid aspiration smears. *Diagn Cytopathol*. Ağustos 2017;45(8):673-80.
 73. Ov E, Av P, Tv K. [Cytogenetic effects in follicular epithelium of thyroid gland under prolonged exposure to gamma-radiation at low-doses]. *Radiats Biol Radioecol [Internet]*. Nisan 2008 [a.yer 15 Ekim 2024];48(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18666647/>
 74. Pavlov AV, Aleksandrov IK, Beliakov IE, Korableva TV. [Morphological analysis of genetically damaged thyrocytes in nodular pathology of the thyroid gland]. *Vestn Khir*

- Im I I Grek. 2007;166(2):58-61.
75. AlFaisal AHM, AL-Ramahi IJK, Abdul-Hassan IAR. Micronucleus frequency among Iraqi thyroid disorder patients. *Comp Clin Pathol*. 28 Aralık 2012;23(3):683.
 76. S S, P D, R N. The role of micronucleus scoring in fine needle aspirates of ductal carcinoma of the breast. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol* [Internet]. Nisan 2011 [a.yer 16 Ekim 2024];22(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553316/>
 77. Sylvia MT, Baskaran L, Bhat RV. Micronucleus Study on Breast Cytology Aspirate Smears and its Diagnostic Utility. *J Cytol*. 2018;35(1):22-6.
 78. ÜNAL T, ÇOBAN İ. Increased micronucleus count predicts malignant behavior in pleural effusion fluid. *Turk J Med Sci*. 01 Ocak 2018;48(2):354-60.
 79. N G, Md P, Mm A, Rg V. Validating Micronucleus Score in Effusion Fluids. *J Cytol* [Internet]. Aralık 2017 [a.yer 16 Ekim 2024];34(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118473/>
 80. Ambroise MM, Balasundaram K, Phansalkar M. Predictive value of micronucleus count in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(3):171-8.
 81. Bonassi S, Neri M, Lando C, Ceppi M, Lin Y ping, Chang WP, vd. Effect of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes: results from the Human MicroNucleus project. *Mutat Res Mutat Res*. 01 Mart 2003;543(2):155-66.
 82. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*. 01 Ocak 2011;26(1):93-100.