



# Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

## TİROID HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU **2025**

ISBN: 978-625-95378-1-8

Tiroid Çalışma Grubu



# TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

*Tiroid Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.*

2025 - ANKARA

## **TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KİLAVUZU**

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2025

ISBN: 978-625-95378-1-8

7. Baskı: Mayıs 2023 (Çevrimiçi yayın)

8. Baskı: Nisan 2025 (Çevrimiçi yayın)



### **TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ**

Mesrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2097

E\_posta: president@temd.org.tr

[www.temd.org.tr](http://www.temd.org.tr)



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

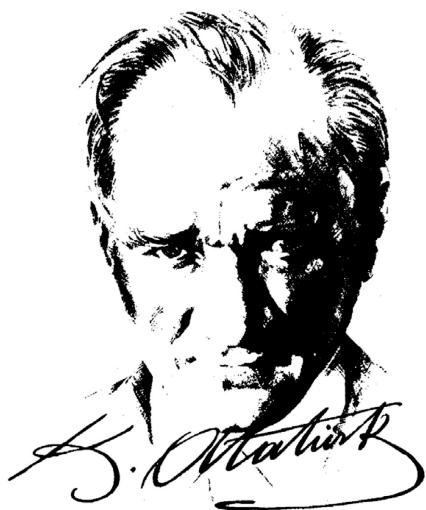
Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı Tarihi: Nisan 2025



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,  
MÜŞTEREK MESAİ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

**TEMİD TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KİLAVUZU-2025 YAZARLARI***(Alfabetic sıra ile)*

Alper Gürlek	Füsün Baloş Törüner	Rıfat Emral
Asena Gökçay Canpolat	Gökçen Ünal Kocababaş	Sait Gönen
Aşkın Güngüneş	Göksun Ayvaz	Selçuk Can
Ayşe Kubat Üzüm	Hasan Ali Altunbaş	Serdar Şahin
Ayşe Nur İzol Torun	Hülya İlksu Gözü	Serpil Dizbay Sak
Bekir Çakır	İşilay Kalan Sarı	Sibel Güldiken
Bekir Uçan	İlknur Öztürk Ünsal	Şefika Burçak Polat
Berna Evranos Öğmen	İnan Anaforoğlu	Taner Demirci
Burak Özbaş	Kemal Ağbaht	Tevfik Demir
Cevdet Aydin	Koray Ceyhan	Uğur Ünlütürk
Çiğdem Soydal	Mehmet Erdoğan	Ziynet Alphan Üç
Çisel Aydın Meriçöz	Mehmet Muhittin Yalçın	
Demet Çorapçıoğlu	Mehtap Evran	
Dilek Gogas Yavuz	Mine Araz	
Dilek Tüzün	Muhammed Kızılgül	
Dilek Yazıcı	Mustafa Cesur	
Duygu Yazgan Aksoy	Mustafa Kulaksızoğlu	
Erman Çakal	Mustafa Şahin	
Ersen Karakılıç	Mustafa Ünlübol	
Ersin Akarsu	Müge Özsan Yılmaz	
Faruk Alagöl	Nurdan Gül	
Fatma Nur Korkmaz	Oya Topaloğlu	
Filiz Ekşi Haydardedeoğlu	Reyhan Ersoy	



## Değerli Meslektaşlarım,

Tiroid hastalıkları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok yaygın olarak görülmekte ve günlük практиkte tüm branş hekimlerinin karşısına sıklıkla çabilmektedir. Burada insidansı artıran çeşitli ve değişken etiyolojik faktörlerin yanı sıra, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve bu yöntemlere erişimin kolaylaşması da önemli rol oynamaktadır.

Ülkemizde Tiroidoloji Bilimi çok gelişmiş bir durumdadır ve Endokrinolojinin lider branşlarından biri olma özelliğini yıllardır devam ettirmektedir. Dünya literatürüne katkı sağlayan pek çok önemli çalışma ülkemizde yapılmıştır ve yapılmaya devam edecektir.

Bu çalışmalar bireysel bazda olabildiği gibi Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) bünyesinde, Tiroid Bilimsel Çalışma Grubu tarafından planlanan çok merkezli çalışmalar şeklinde de olabilmektedir. Dolayısıyla ülkemizde Tiroidolojide pek çok konuda yol gösterici olarak kullanabileceğimiz ülke verimiz mevcuttur ve Tiroid Hastalıkları Kılavuzları zengin içerikleri ile ülkemizde görev yapan tüm hekimlere bu yol göstericilik işlevini yıllardır başarıyla sürdürmektedir.

TEMED Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu bir önceki kılavuzun yeni veriler ve gelişmeler doğrultusunda güncellenen bir formudur ve her zaman olduğu gibi konuya ilgili önemli uluslararası dernekler Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Avrupa Tiroid Derneği (ETA)'nın hazırladığı kılavuz bilgileri ile ülke verilerimizin harmanlanması sonucunda oluşturulmuştur.

Bu önemli eserin tamamlanmasında emeği geçen başta Tiroid Çalışma Bilimsel Grubu Başkanı Prof. Dr. Mustafa Şahin olmak üzere, tüm çalışma grubu üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Bu kılavuzdan yararlanarak onu gerçek anlamda değerli kılacak tüm okuyuculara da çalışmalarında başarılar diliyorum.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Mustafa Cesur**

*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Başkanı*



## Değerli Meslektaşlarımız,

"Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMG) **Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu**"nın 2025 yılı baskısını sizlere takdim etmekten mutluluk duyuyoruz. Tiroid hastalıkları günlük hekimlik pratiğimizde önemli yer tutuyor. Bu hastalıklarla ilgili sorunları yönetmek için yıllarca çalışmanın ürünü olarak elde edilen bilgi birikimi ve tecrübe bizler için en önemli kaynak olmak özelliğini her zaman koruyacaktır.

TEMG Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu da yillardan beri tiroid hastalarının sorunlarını çözmek için bizlere ışık tutmaya çalışmaktadır. Dünya'daki konuya ilgili Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Avrupa Tiroid Derneği'nin (ETA) hazırladığı kılavuzlar öteden beri bizim için önemli kaynaklardır. Buradaki bilgiler Ülkemiz gerçekleri göz önüne alınarak, Türkiye'de yapılan çalışmalar ve bilimsel kaynaklardan da yararlanarak kılavuzumuzda yer almaktadır. Bu çerçevede, revize ettiğimiz TEMG Tiroid hastalıkları kılavuzumuzu, üç yeni konu ekleyerek 2025 Ocak ayına yetiştirmeye çalıştık, yoğun uğraş verdiğimiz kılavuzumuzun hekimlerimize faydalı olmasını dileriz.

Yeniden konu başlıkları kararlaştırılan kılavuzumuz hocalarımızın üstün emekleri ile yeniden yazılmıştır. Kılavuzumuzda ilk kez, Nükleer tıp, Patoloji ve Sitojloji bilim dallarımızın hocalarının değerli katkıları olmuştur. Ayrıca kılavuzumuzda ilk kez yer alan çok sayıda detaylı konu içermektedir. Toplam 31 bölümden oluşan kılavuzumuzda 56 değerli hocamız tiroid çalışma grubumuzun yazım heyetinde bulunmuşlardır.

Önümüzdeki dönemlerde yazılacak Ulusal Kılavuzlarımızda Türkiye geneline ait daha çok verinin yer alması oldukça önemlidir. Bunu sağlamak için tiroid hastalıklarında ülkemiz genelini kapsayan çok merkezi çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır. Tiroid Çalışma Grubu'nun buna ilişkin yapmayı planladığı çalışma sonuçlarının sonraki kılavuzlarda yer alacağını umit ediyoruz.

TEMG Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu ile ilgili pek çok meslektaşımız görüş ve önerilerini bildirmiştir. Bu durum kılavuzumuza gösterilen ilgiyi yansıtması açısından son derece memnuniyet vericidir ve daha iyi bir kaynakmasına katkı sağlamaktadır. Burada kılavuzun hazırlanmasında başlangıçtan şimdije kadar emeği geçen tüm meslektaşlarımıza ve yazımında görev alan tüm değerli hocalarımıza şükranları sunarım. Ayrıca baskı ve dizgi hizmetlerini itina ile yürüterek okumaya hazır hale getiren değerli arkadaşlarımıza teşekkürlerimizi bir borç biliriz.

Son olarak; kılavuzun yeniden basılması çalışmalarına sağladıkları destek için TEMG başkanı **Prof. Dr. Mustafa Cesur ve Yönetim Kurulu'na** şükranları sunar, kılavuzumuzun tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını dilerim.

### **Prof. Dr. Mustafa Şahin**

*TEMG Tiroid Bilimsel Çalışma Grubu Başkanı*



<b>AF:</b> Atrial fibrilasyon	<b>PTx:</b> Profilaktik tiroidektomi
<b>AJCC:</b> American Joint Commitee on Cancer	<b>RAI:</b> Radyoaktif iyot
<b>Anti-Tg:</b> Anti-tiroglobulin antikoru	<b>RAIU:</b> Radyoaktif iyot yakalama (uptake)
<b>Anti-TPO:</b> Anti-tiroperoxidaz antikoru	<b>RECIST:</b> Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>ATA:</b> American Thyroid Association	<b>RFA:</b> Radyo frekans ablasyon
<b>ATI:</b> Antitiroid ilaç	<b>rhTSH:</b> Rekombinant human TSH
<b>DTK:</b> Diferansiye tiroid karsinomu	<b>rT3:</b> Reverse T3
<b>ETA:</b> European Thyroid Association	<b>SAT:</b> Subakut tiroidit
<b>EUGOGO:</b> European Group On Graves' Orbitopathy	<b>SLND:</b> Santral lenf nodu diseksiyonu
<b>FMTK:</b> Familial medüller tiroid kanseri	<b>SSKİ:</b> Satüre potasyum iyodür
<b>FTK:</b> Foliküler tiroid kanseri	<b>sT3:</b> Serbest triiyodotironin
<b>GO:</b> Graves orbitopati	<b>sT4:</b> Serbest tetraiyodotironin
<b>HPT:</b> Hipotalamo-pitüiter-tiroid	<b>STV:</b> Sonografik tiroid volümleri
<b>İE:</b> İyot eksikliği	<b>SVO:</b> Serebrovasküler olay
<b>KAS:</b> Klinik aktivite akoru	<b>T3:</b> Triiyodotironin
<b>KKH:</b> Koroner kalp hastalığı	<b>T4:</b> Tetraiyodotironin
<b>KMD:</b> Kemik mineral dansitesi	<b>TA:</b> Toksik adenom
<b>KS:</b> Kortikosteroid	<b>TBG:</b> Tirosin bağlayan globulin
<b>KT:</b> Kalsitonin	<b>TEMĐ:</b> Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>LT4:</b> Levotiroksin	<b>TFT:</b> Tiroid fonksiyon testleri
<b>MMI:</b> Metimazol	<b>Tg:</b> Tiroglobulin
<b>MNG:</b> Multinodüler guatr	<b>THD:</b> Tiroid hormon direnci
<b>MTK:</b> Medüller tiroid kanser	<b>TİİAB:</b> Tiroid ince igne aspirasyon biyopsisi
<b>OİTH:</b> Otoimmün tiroid hastalığı	<b>TKİ:</b> Tirozin kinaz inhibitörü
<b>ÖBA:</b> Önemi belirsiz atipi	<b>TMNG:</b> Toksik multinodüler guatr
<b>ÖBFL:</b> Önemi belirsiz foliküler lezyon	<b>TSH:</b> Tiroid stimulan hormon
<b>ÖDG:</b> Ötiroid diffüz guatr	<b>TRAb:</b> TSH reseptör antikoru
<b>ÖDMNG:</b> Ötiroid diffüz multinodüler guatr	<b>TTx:</b> Total tiroidektomi
<b>ÖHS:</b> Ötiroid hasta sendromu	<b>TVT:</b> 131I ile tüm vücut taraması
<b>PEE:</b> Perkütan etanol enjeksiyonu	<b>US:</b> Ultrasonografi
<b>PTK:</b> Papiller tiroid kanseri	<b>ÜİK:</b> Üriner iyot konsantrasyonu
<b>PTU:</b> Propiltiourasil	<b>WHO:</b> Dünya Sağlık Teşkilatı



<b>BÖLÜM 1</b>	TİROİD FONKSİYON TESTLERİ .....	1
<b>BÖLÜM 2</b>	TİROİD VE LENF NODU SONOGRAFİSİ VE ELASTOGRAFI .....	15
<b>BÖLÜM 3</b>	TİROİD SİNTİGRAFİSİ VE RADYOAKTİF İYOT UPTAKE ÖLÇÜMÜ KILAVUZU.....	45
<b>BÖLÜM 4</b>	İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM .....	53
<b>BÖLÜM 5</b>	İYOT DIŞI ESER ELEMENTLER, VİTAMİNLER VE TİROİD.....	69
<b>BÖLÜM 6</b>	ÖTİROİD DİFFÜZ GUATR .....	79
<b>BÖLÜM 7</b>	HİPOTİROİDİ: TANI VE TEDAVİSİ .....	85
<b>BÖLÜM 8</b>	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ .....	95
<b>BÖLÜM 9</b>	HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ .....	101
<b>BÖLÜM 10</b>	SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ .....	115
<b>BÖLÜM 11</b>	GRAVES' ORBİTOPATİ .....	121
<b>BÖLÜM 12</b>	TİROİD NODÜLLERİ.....	135
<b>BÖLÜM 13</b>	TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE DİĞER ÖRNEKLEME TEKNİKLERİ .....	143
<b>BÖLÜM 14</b>	TİROİD NODÜLLERİNDE ABLASYON TEDAVİLERİ.....	157
<b>BÖLÜM 15</b>	TİROİD NEOPLAZİLERİNİN SINİFLANDIRILMASI .....	177
<b>BÖLÜM 16</b>	TİROİD KANSERİ - TİROİDEKTOMİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	183
<b>BÖLÜM 17</b>	DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME .....	191
<b>BÖLÜM 18</b>	MEDÜLLER TİROİD KANSERİ.....	213
<b>BÖLÜM 19</b>	İLERİ TİROİD KANSERLERİİNDE YENİ İLAÇLAR .....	227
<b>BÖLÜM 20</b>	TİROİD NODÜL VE KANSERLERİİNDE PREOPERATİF GENETİK İNCELEME .....	245
<b>BÖLÜM 21</b>	TİROİD HORMON DİRENCİ (BOZULMUŞ TİROİD HORMON DUYARLILIĞI).....	251
<b>BÖLÜM 22</b>	TİROİDİTLER .....	263
<b>BÖLÜM 23</b>	TİROİD VE İLAÇLAR .....	275
<b>BÖLÜM 24</b>	YENİ ONKOLOJİK AJANLAR VE TİROİD DİSFONKSİYONU .....	285
<b>BÖLÜM 25</b>	TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU (TDHS) .....	297
<b>BÖLÜM 26</b>	GEBELİK ve HİPOTİROİDİ.....	307
<b>BÖLÜM 27</b>	GEBELİK VE HİPERTİROİDİ .....	313
<b>BÖLÜM 28</b>	TİROİD KRİZİ (TİROİD FIRTINASI).....	319
<b>BÖLÜM 29</b>	MİKSÖDEM KOMASI TANI VE TEDAVİSİ.....	323
<b>BÖLÜM 30</b>	TİROİD SİTOLOJİSİ.....	329
<b>BÖLÜM 31</b>	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2022 SINİFLAMASI TEMELİNDE TİROİD TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	343
<b>BÖLÜM 32</b>	ÖZETLER - TEMD ÖNERİLERİ .....	365



## TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

### Giriş

Tiroid fonksiyon testleri (TFT), tiroid hastalıklarının gerek tarama/teşhisinde, gerekse de izleme esnasında yol gösterici olmaktadır. Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına oldukça sık rastlanmaktadır. Bunun yanı sıra duygusal durum değişiklikleri, saç dökülmesi, yorgunluk, obezite gibi sağlık sorunlarında ayırıcı tanılar arasında sıkılıkla tiroid fonksiyon bozuklukları gelmekte ve bu yönde testler istenmektedir. Bir hastanın tiroid fonksiyon durumu hakkında karar vermek için hastanın şikayetlerini, fizik muayene bulgularını ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirmek gerekmektedir. Bazen tiroid fonksiyonlarında gerçek bir anormallik olmadığı halde TFT'de anormallilikler izlenebilir. O zaman laboratuvar interferansı yapan bazı faktörlerden şüphelenilir ve daha ileri tetkikler istenebilir. Bazen tiroid hastalığının durumu zamanla kendiliğinden değişmektedir. Bu durumda karar verebilmek için periyodik olarak testler tekrarlanarak çözümleme zamana bırakılır. Laboratuvar testlerinin doğru yorumlanamaması hastada var olan bir hastalığın tedavi edilememesine ya da var olmayan bir durumun varmış gibi tedavi edilmesine yol açarak hasta için ciddi sonuçlar doğurabilir.

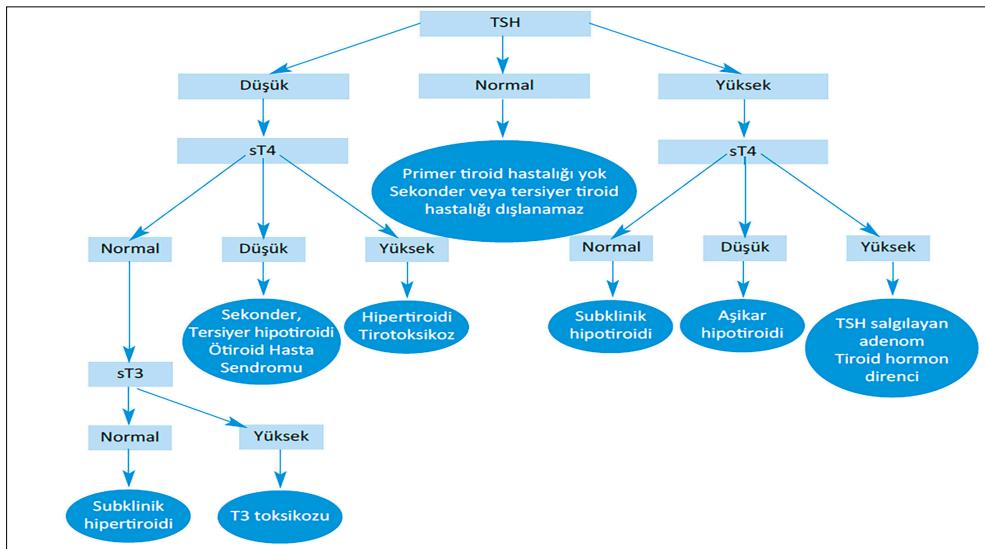
### Kimde, Hangi Testi Kullanalım?

Tiroid disfonksiyonu ilişkili semptomu olmayan bireyde tiroid hastalığı tarama amaçlı tiroid stimüle edici hormon (TSH) bakılması yeterlidir. Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir. TSH normal ise ek araştırmaya gerek duyulmaz. TSH düzeyi yüksek ise serbest T4 (sT4) düzeyi, TSH düzeyi düşük ise sT4 ve serbest T3 (sT3) düzeylerine bakmak uygun olacaktır (Şekil 1.1.).

Hipotiroidi ilişkili semptom/bulguları olan hastada ilk aşamada TSH ve sT4 düzeylerine birlikte bakılması önerilir. Hipertiroidi ilişkili semptom/bulguları olan hastada ise tanı amaçlı TSH ve sT4 yanında T3/sT3 düzeyinin de istenmesi önerilir. (test sonuçlarının yorumlanması ilerde tartışılmaktır)

### TSH

Günümüzde TSH ölçümleri 3. jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immüno-kemiluminans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mIU/L'den daha azdır. 3. jenerasyon testler, tiroid disfonksiyonu olan ile olmayan hastaları ayırt etmekte oldukça başarılıdır. Bu nedenle hafif hipertiroidizmde bile tespit edilebilir TSH ölçümleri sağlanabilirler. Bazı laboratuvarlarda halen kullanıldığı 2. Jenerasyon



**Şekil 1.1.** Serum TSH düzeylerine göre ayırcı tanı.

immünometrik TSH ölçümelerinin hassasiyeti ise yaklaşık 0.1 mIU/L civarındadır ve özellikle normale yakın disfonksiyonu, normalden ayırt etmede başarılı değildir.

TSH sekresyonu sirkadyen bir ritm izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 0,95 ila 2 mIU/L arasında olabilir.

Bu durum tedavi kararlarını etkileyebilecek kadar önemli olabilir. Ayrıca aynı kişide TSH normal sınırlarda kalmak üzere günler içinde %40-50'ye varan değişkenlik gösterebilir. Daha pratik olarak söylemek gerekirse, kişinin farklı zamanlarda TSH seviyelerinin 0.2-1.6 mIU/L arasındaki oynamalarını normal kabul etmek gerekir. TSH ölçümünün standardizasyonu, doğru teşhis ve izlem açısından önemlidir. Bu nedenle, sabah saatlerinde açlık durumunda yapılan ölçümler tercih edilir.

TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışma devam etmektedir. Genel olarak laboratuvarlar, TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mIU/L arasında vermektedir. Fakat yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir. Bu nedenle yaş gruplarına göre TSH sınırlarının bilinmesinde fayda vardır. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'üncü persantil) 3.5 mIU/L, 50-70 yaş arası 4.5 mIU/L, 80 yaş üzeri 7.5 mIU/L'dir. Yaşla birlikte TSH artışının adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. TSH için yaşa göre ayarlanmış referans aralıkları klinik laboratuvarlar tarafından rutin olarak bildirilmese de yaşa göre normal aralıkların kullanılması tercih edilmelidir. TSH'nin normal laboratuvar sınırı kavramı ile hipotiroidi tanısı konulup replasman tedavisi başlama kararı verilen sınır klinik özelliklerden dolayı farklılık gösterebilir (gebelik hariç). (Bkz. Bölüm 26: Gebelik ve Tiroid Hastalıkları, Hipotiroidizm, Subklinik Hipotiroidizm).

Serum TSH değerleri 4.5 ile 10 mIU/L arasında olan ve normal sT4 seviyelerine sahip hastaların (subklinik hipotiroidizm) tedaviye ihtiyaç duyup duymadığı konusunda ayrı bir değerlendirme yapmak gereklidir. TSH için yaşa göre ayarlanmış normal aralıklar kullanılsaydı, subklinik hipotiroidizm tanısı konulan kadınların yüzde 60'ının ötiroid olarak kabul edileceği yakın zamanda Japonya'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [15].

Ayrıca TSH'nin obezite ile doğru orantılı olarak arttığı, Afrika kökenli kişilerde ise daha düşük olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır.

Tanıda önemli bir yeri olan TSH ölçümünün laboratuvardan kaynaklanan bazı nedenlerle yanlış ölçülebilceğini de bilmek, özellikle hastanın klinik bulguları ile uyumsuz anormalliklerde, bir hastalık tanısı koymakta acele etmeden önce bu nedenleri gözden geçirmek doğru olur (Bkz: Klinik ile uyumsuz TFT).

### **Serbest T4 (ST4)**

Her laboratuvara, immünometrik yöntemler kullanılarak tiroid hormonlarının doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi sağlanmalıdır. Serum T4'ün neredeyse tamamı (%99,97) tiroksin bağlayıcı globuline (TBG), transtiretin'e (TBPA [tiroksin bağlayıcı prealbumin] olarak da adlandırılır) ve albümine bağlıdır. Serum total T4 analizleri hem bağlı hem de bağlı olmayan (serbest T4) sT4'ü ölçer. Çeşitli hastalıklar veya ilaçlara bağlı olarak tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri değiştiğiinde veya T4 ve T3'ün proteinlere bağlanma afiniteleri azaldığında veya arttığında, total T4 ve total T3 ölçümü yanıltıcı olabilir (Tablo 1.1, Tablo 1.2). Bu sebeple klinik pratikte immünometrik yöntemlerle yapılan direkt sT4 ölçümü bazı özel durumlarda total T4 ölçümüne kıyasla çok daha sık kullanılmaktadır. Her ne kadar sT4 ölçümünde kullanılan direkt analog immünometrik yöntemler ile proteine bağlı olmayan serbest tiroid hormon seviyeleri ölçülebilirse de bu yönteme, tanımlanmış bazı proteine bağlanma sorunlarında (örneğin familyal disalbüminemik hipertiroidsinede (FDH)) yanıltıcı sonuçlarla karşılaşılabilceğini bilmek gereklidir. Benzer şekilde yoğun bakımda yatan kritik hastalarda; malnutrisyonda; heparin, furosemid gibi ilaçlar kullanılanlarda (Tablo 1.3.); gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sT4 ölçümü tiroidin gerçek durumunu yansıtamayabilir.

sT4 ölçümünün altın standarı “equilibrium dializi” olmakla beraber özel laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi, “equilibrium dializi” ile iyi bir korelasyon göstermektedir ve direkt imunometrik ölçümle doğru sonuç alınamadığı durumlarda kullanılabilir.

#### ***Ne zaman total T4 ölçülmeli?***

- Gebelikte sT4 yöntemleri güvenilir değildir. Tek adımlı analog yöntemler albümün eksikliğinden etkilenir ve sT4 düşük saptanır. İki adımlı yöntemler ise dilüsyondan etkilenir ve TSH düşük saptanabilir. Ancak total T4'de %150 artış söz konusudur.
- Gebelikte sT4 ve sT3 düzeylerinin normal referans değerleri belirli değildir. Total T4 ve total T3'ün 1,5 kattan fazla artışı patolojik olarak kabul edilmektedir.
- Kritik ötiroid hasta sendromunda, sT4 yöntemlerine güvenilmez.
- Çok yüksek dozda, heparin, furosemid gibi, T4 ile bağlayıcı proteinler için yaranan madde kanda bulunduğu zaman serbest hormonlar yüksek çıkacağı için total hormonlar fikir verebilir.

- Tiroid fonksiyonlarını etkileyen ailevi hastalıklarda
- Klinik ile uyumlu olmayan tiroid testleri varlığında
- T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> uyumsuzluğu varsa
- TSH'nin ölçülebilir olduğu durumda, sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> yüksekliği saptanırsa
- Tiroid fonksiyonlarında art arda ortaya çıkan açıklanması zor değişikliklerde

### T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub>

sT<sub>3</sub> ölçüm yöntemleri de sT<sub>4</sub> ölçüm yöntemlerine benzerdir; fakat sT<sub>4</sub> ölçümlerine göre daha geniş değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle güvenilirlilikleri daha düşüktür. Öte yandan, klinisyen tercihi ve ilgili merkezin imkanları göz önüne alınarak total ya da sT<sub>3</sub> ölçümü kullanılabilir. T<sub>3</sub>, TBG ve TBPA'ya daha az sıkı bağlıdır ancak albümine T<sub>4</sub>'ten daha sıkı bağlıdır.

T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub> düzeyine bakılması önerilen durumlar;

- T<sub>3</sub> toksikozu şüphesi durumunda
- İhtiyaç halinde hipertiroidi-tirotoksikoz ayırımında
  - Genellikle hipertiroidide T<sub>3</sub>(ng/dl)/T<sub>4</sub> ( $\mu$ g/dl) oranı  $>20$
- Antitiroïd ilaç kullanan hastaların takibinde
  - Bazı Graves hastalarında tedavi ile sT<sub>4</sub> normalleşmesine rağmen T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub> normale inmeyebilir.
- Amiodaron, propranolol gibi T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünde blokaj yapan ilaçların kullanımında
  - İlaçların etkisi ile sT<sub>4</sub> yüksek, T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub> normaldir.
  - T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub> artışı amiadaron ilişkili hipertiroidiyi düşündürür.
- Ötiroid hasta sendromunda
  - TSH ve sT<sub>4</sub> veya sT<sub>4</sub>'ün normal olmasına rağmen, T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub> düşüktür.
- Ciddi iyot yetersizliğinde
  - TSH normal, sT<sub>4</sub> düşük, T<sub>3</sub>/sT<sub>3</sub> yüksek olabilir.

**Tablo 1.1.** Tiroksin bağlayan globulin bağlanması etkileyen faktörler

TBG azalmasına bağlı ötiroid hipotiroidisminde	TBG artmasına bağlı ötiroid hipertiroidisminde
Konjenital	Herediter (X-linked)
Androjen	Östrojen, gebelik, tamoksifen, raloksifen
İlaçlar (fenitoin, L-asparaginaz, nikotinik asit)	Eroin
Glukokortikoid	Klofibrat, fenotiazin, 5-florourasil
Hipoproteinemi, malnutrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır kronik hastalıklar	Östrojen salgılayan tümörler, Hepatit (akut, kronik, aktif)
Renal dializ, siroz	HIV

**Tablo 1.2.** Serum Total T4 düzeylerinin çeşitli tiroid hastalıklarında gösterdiği değişiklikler

	<b>Yüksek serum total T4</b>	<b>Düşük serum total T4</b>	<b>Normal serum total T4</b>
Tirotoksik	Hipertiroi, subakut tiroidit, faktisiel tirotoksikoz, struma ovarii, pitüiter rezistans, TSH sekrete eden hipofiz tümörleri	Triiodotironin ile meydana gelen faktisiel tirotoksikoz	Düşük TBG, T3 toksikozu (özellikle iyot eksikliğinde), tirotoksikoz nüksünde
Ötiroid	TBG artışı, FDH, transthyretein anomalisi, endojen T4 antikorları, jeneralize THD	Düşük TBG, endojen T4 antikorları, T3 replasmanı, iyot eksikliği, T4 bağlayıcı proteinler ile yaraşan ilaçlar	Normal durum
Hipotiroidi	Ciddi THD	Primer, sekonder, tersiyer tiroid yetersizliği	Yüksek TBG, deiodinaz defekt, transporter defekt

TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin; FDH: Familyal disalbuminemik hipertirosinemi; THD: Tiroid Hormon Direnci

**Tablo 1.3.** Tiroid fonksiyon testlerinde değişikliklere neden olan ilaçlar

#### Hipotiroidizme neden olan ilaçlar

Tiroid hormonu sentezinin ve/veya salınınının inhibisyonu – tiyonamidler, lityum, perklorat, aminoglutetimid, talidomid ve iyot ve amiodaron dahil iyot içeren ilaçlar, radyografik ajanlar, ekspektoranlar (örn. guaifenesin), yosun tabletleri, potasyum iyot solüsyonları, topikal antiseptikler
T4 emiliminin azalması – kolesterolamin, kolesterol, kolesvelam, alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat, sukrolfat, demir sülfat, raloksifen, omeprazol ve muhümelen asit salgılanmasını bozan diğer ilaçlar, sevelamer, lantan karbonat ve krom; malabsorpsiyon sendromları da T4 emilimini azaltabilir
İmmün disregülasyon – interferon alfa, interlökin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab
TSH supresyonu – dopamin
Destrukif tiroidit – TKİ'leri (örneğin, sunitinib, sorafenib); checkpoint inhibitörleri (örneğin, nivolumab, pembrolizumab ve ipilimumab)
Tip 3 deyodinasyonda artış – TKT'ler (örneğin, sorafenib)
Artan T4 klirensi ve TSH baskınlanması – beksaroten
Hipertiroidizme neden olan ilaçlar
Tiroid hormonu sentezinin ve/veya salınınının uyarılması – iyot, amiodaron
İmmün sistem disregülasyonu – interferon alfa, interlökin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab
Tiroid fonksiyon bozukluğu olmaksızın anormal tiroid fonksiyon testlerine neden olan ilaçlar
Düşük serum TBG – androjenler, danazol, glukokortikoidler, yavaş salınımlı niasin (nikotinik asit), L-asparaginaz
Yüksek serum TBG – östrojenler, tamoksifen, raloksifen, metadon, 5-florasil, klofibrat, eroin, mitotan
T4'ün TBG'ye bağlanmasında azalma – salisilatlar, salsalat, furosemid, heparin (serbest yağ asitleri yoluyla), bazı NSAID'ler
Artan T4 klirensi (levotiroksin kullanan hipotiroid hastaların levotiroksin dozlarında artış gerekebilir) – fenitoin, karbamazepin, rifampin, fenobarbital, ritonavir kombinasyonlu antiviral ilaçlar (örneğin, nirmatrelvir-ritonavir)
TSH salgısının baskınlanması – dobutamin, glukokortikoidler, oktreetid
T4'ün T3'e dönüşümünün bozulması – amiodaron, glukokortikoidler, oral kolesistografi için kontrast maddeler (örn. iopanoik asit), propiltiourasil, propranolol, nadolol

T4:tiroksin; TSH: tiroid uyarıcı hormon; TKİ'ler: tirozin kinaz inhibitörleri; TBG: tiroksin bağlayıcı globulin; NSAID'ler: non-steroid antiinflamatuar ilaçlar; T3: triyodotironin [23].

## Tiroïd Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalığında(OİTH) serumda bazı otoantikorlar bulunur. anti-TPO (tiroid peroksidaz) ve anti-Tg (tiroglobulin), kronik tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Graves hastalığında %60-90 oranında pozitiftir. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede bu antikorların ölçümü rutinde önerilmemekle birlikte OİTH tanısında kullanılırlar (Tablo 1.4). Bu amaçla en sık kullanılan antikor, anti-TPO'dur.

### Anti-TPO

Tiroid peroksidaz, tiroglobulin (Tg) proteinindeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonunu katalizleyen kritik bir enzimdir. Bu süreç, tiroid hormonlarının (T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>) biyosentezi için esastır ve tirozin amino asitlerinin iyotlanması yoluyla hormonların öncüllerinin oluşumunu sağlar. Bu enzime karşı gelişen antikorlar kronik otoimmün tiroiditli hastaların çoğunda saptanabilmektedir. Aşikar primer hipotiroidisi olan hastaların büyük kısmında OİTH bulunduğu bilinse de tanı için anti-TPO ölçümünün katkısı yine de önemli olabilir. Subklinik hipotiroidisi saptanan hastalarda kalıcı hipotiroidiye ilerlemeyi öngördürmesi açısından anti-TPO ölçümü önem kazanır. Anti-TPO, Hashimoto tiroiditi tanısının konulmasında değerli olmakla beraber, postpartum tiroidit ve Graves hastalığında da saptanmaktadır, fakat nadiren bu hastalıklarda tanıya katkıda bulunur.

OİTH açısından riskli gruptarda (Tip1 diyabet, ailevi otoimmün hastalıklar vb) gebelik öncesi ve/veya gebelikte anti-TPO varlığının saptanması, gebelikte ötiroidi hedeflerinin belirlenmesi açısından önemlidir ve gerekli hallerde tedavinin önünü açacaktır. (Bkz Bölüm 26: Gebelik ve Tiroid Hastalıkları).

### Anti-Tg

Anti-Tg antikorları; normal popülasyonun %10'unda, diferansiyel tiroid kanseri(DTK) hastalarının %25'inde bulunur. Serum anti-Tg ölçümlerinde IRMA yöntemi kullanılmalıdır. Ancak anti-Tg ölçüm yöntemleri ne yazık ki çok güvenilir değildir ve bazen var olan anti-Tg'yi göstermemektedirler.

OİTH olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan çoğu hastada anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Anti-TPO düşük/negatif olup, anti-Tg düzeyi yüksek olan OİTH sıklığı %5 civarındadır. Düşük derecede anti-Tg titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda da rastlanabilir. Bu sebeple OİTH'de rutin anti-Tg bakılması önerilmez. Sadece klinik olarak OİTH düşünülen anti-TPO negatif hastalarda tanıya katkı sağlar.

Tiroid kanseri takibinde ise anti-Tg varlığı, Tg ölçümlerini etkileyeceği için rutin olarak Tg yanında mutlaka anti-Tg bakılması gereklidir (Bkz:Tiroglobulin).

**Tablo 1.4.** Tiroid otoantikor ölçümünün kullanıldığı durumlar

- İnfertilite veya tekrarlayan düşük hikayesi olan kadınlarda bakılması kuvvetle önerilir.
- Gebelik sırasında tiroid otoantikor varlığı, postpartum tiroidit için öngördürücü niteliktedir.
- Subklinik hipotiroidide, özellikle yüksek titrelerde, aşıkar hipotiroidi gelişeceğinin habercisi olabilir (progresyonu öngörmede)
- Anti-TPO yüksekliği bazı ilaçların tiroid disfonksiyonuna neden olabileceğinin habercisidir (amiodaron, interferon, IL-2, lityum).
- Tiroid otoantikor pozitifliği, IVF cevapsızlığı için risk faktörüdür.
- Tiroid otoantikorları neonatal hipotiroidi için risk faktörüdür.
- Tiroid lenfomasında genellikle çok yüksek anti-TPO titreleri mevcuttur.
- DTK takibinde Tg ile Anti-Tg birlikte istenmelidir.

## Tiroglobulin

Tiroglobulin, tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenen ve folikül lümenine salgılanan büyük bir glikoproteindir. Bu protein, tiroid hormonlarının (T3 ve T4) sentezinde öncü bir rol oynar ve tiroid bezi fonksiyonları için kritik bir bileşendir. Tg ölçümünün tiroid kanseri tanısında yeri yoktur. Buna karşılık Tg ölçümü, opere olmuş tiroid kanseri hastalarının izlemesinde bir tümör belirteci olarak kullanılır.

Tg IRMA ile ölçülebilmekle birlikte farklı yöntemler arasında iki kata varan farklılıklar saptanmıştır. Günümüzde 2. jenerasyon ICMA yöntemiyle 0,05 ng/mL'ye kadar hassasiyetle Tg ölçülebilmektedir. IRMA yöntemiyle ölçülen Tg'ye, anti-Tg varlığında güvenilemez, çünkü Tg'yi olduğundan daha düşük gösterir. Bu sebeple Tg ile anti-Tg mutlaka birlikte bakılmalıdır. Tg ölçümleri RIA ile yapılsa anti-Tg antikorlarının varlığından daha az etkilenir. Ancak RIA yeteri kadar hassas değildir ve her merkezde yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi ile Tg ölçüldüğünde, anti-Tg mevcudiyeti sonuçları etkilememektedir, ancak yöntem yeni ve rutinde kullanım için zor olduğundan ancak referans laboratuvarlarda ölçülebilmektedir.

Faktisiyel tirotoksikozun diğer tirotoksikozlardan (örneğin, sessiz tiroidit) ayırt edilmesinde Tg seviyesi yardımcıdır. Tiroiditlerde Tg seviyesi genellikle yüksekkken, faktisiyel tirotoksikoz durumunda oldukça düşük değerlere rastlanır. Tiroid cerrahisi, ablasyon tedavisi sonrası veya subakut tiroidit sonrasında anti-Tg antikorlar seviyelerinin bazı vakalarda yükselebileceğini de gösterilmiştir.

## Kalsitonin

Kalsitonin, medüller tiroid kanserinde tümör belirteci olarak kullanılır. Bu nedenle tiroidektomi sonrası MTK tanısı almış tüm hastaların izlemesinde kalsitonin kullanılır.

Kalsitonin yüksekliğinin, medüller tiroid kanseri (MTK) erken tanısında kullanılabileceği dair yayınlar bulunmakla birlikte tiroid nodülü bulunan tüm hastalarda rutin kalsitonin ölçümü henüz önerilmemektedir. Tiroid nodülü bulunan hastalarda rutin pratikte kalsitonin ölçümüne hasta özelinde karar verilmesi önerilir. Ultrasonografi ve ince igne aspirasyon sitolojisinde malignite açıdan riskli bulunan nodül varlığında ve nodüller guatr nedeni ile cerrahi olacak tüm hastalarda operasyon öncesi kalsitonin ölçümünün faydalı olacağını düşünmektedir.

## TSH Rezeptör Antikoru

TSH rezeptör antikorları; stimülen (TSHSA), Blokan (TSHB) ya da nötral (TSHNA) olarak sınıflandırılabilir. Stimülen antikor baskın olduğunda Graves hastalığı saptanırken, blokan antikor baskın olduğunda hipotiroidi gelişir. Hem stimülen hem blokan antikorlar karışık halde ise baskın olan gruba göre zaman içinde değişen hipertiroidi-hipotiroidi geçişleri gözlenebilir.

TSH rezeptör antikorları (TRAb) değişik biyolojik aktiviteye sahip immunoglobulinlerden (Ig) meydana gelir. Bu Ig'lerden TSH'nin kendi rezeptörüne bağlanması bloke eden antikorlar (TRBA); ICMA veya radyoizotop işaretli yöntemlerle stimülen, blokan ve nötral antikorların tamamını ölçerken, tiroid stimülen immünglobulin (TSI) ölçen üçüncü jenerasyon testler sadece stimülen antikorları ölçerler. Üçüncü jenerasyon TSI yöntemlerde insan monoklonal TSH antikorları kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite %95-97, spesifite %100'e çıkmıştır. "Bioassay"lerde TRAb biyolojik etkinliği ölçümekte ve hücre dizilerinde cAMP üretimi araştırılmaktadır. TSH rezeptör stimülen antikor (TRSAb), cAMP üretimini artırırken, TRBA inhibisyon yol açmaktadır.

Graves Hastalığı tanısında radyooyot uptake testi kullanıldığından, çoğu zaman bu antikorlara ihtiyaç duyulmaz. Ancak, son yıllarda TRAb testi, tanıda radyooyot uptake testinin yerini almaya başlamıştır.

Aynı zamanda 12-18 aylık antitiroid ilaç tedavisi sonrası remisyona öngörmede TRAb titresindeki azalmanın faydalı olabileceği düşünüldüğünden, tanı esnasında bazal TRAb düzeyinin bilinmesi önemli olabilir.

Gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda, plasental TRAb geçışı nedeniyle, fetusta ve yeni doğanda tirotoksikoz görülebilir.

### **TSH rezeptör antikorları ne zaman kullanılabilir?**

- Egzoftalmi ayırcı tanısı (ötiroïd Graves hastalığı, unilateral egzoftalmi)
- Pretibial miksödem ayırcı tanısı
- Tirotoksikoz ayırcı tanısında sorun varsa (klinik ve US yeterli olmuyorsa)
- Gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda (neonatal tirotoksikoz riski bakımından)
- Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyona açısından karar vermede
- Antitiroid tedavi sonlandıracağı zaman
- Gebeliğin geçici tirotoksikozu/graves ayırcı tanısında

## Tiroïd Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

### **Tanıda**

TSH yüksek iken sT4'ün düşük saptanması **primer hipotiroidi** tanısını destekler.

TSH düşük iken sT4 ve/ve ya T3/sT3'ün yüksek saptanması **tirotoksikoz** tanısı destekler.

TSH yüksek iken sT4 normal saptanması **subklinik hipotiroidi** olarak tanımlanır.

Subklinik hipotiroidi durumunda tedavi başlama kararı hastada OİTH varlığı, gebelik varlığı, ek hastalık varlığı değerlendirilerek verilmelidir.

TSH düşük iken sT4 ve sT3 normal saptanması **subklinik tirotoksikoz** olarak tanımlanır.

Gebelikte tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken eğer mümkünse trimestere özel referans değerleri göz önüne alınmalıdır.

**Santral hipotiroidide** TSH normal/düşük, serbest tiroid hormonları düşüktür.

**TSH salgılayan hipofiz adenomu** varlığında TSH yüksek/normal, serbest tiroid hormonları yüksektir.

**Ötiroid hasta sendromunda** TSH: normal/düşük, T3/sT3 düşük saptanır. Kritik hastalarda sT4 de düşük saptanabilir.

**Tiroid hormon direnci** varlığında reseptör mutasyonuna göre farklı kombinasyonlarda TFT sonuçları izlenebilir (Tablo 1.5. ve Şekil 1.2.).

### **Tedavide**

Primer hipotiroidi nedeni ile levotiroksin tedavisi alan hastanın takibinde sabah TSH düzeyi istenmesi tedavi doz ayarlaması için yeterlidir.

Sekonder hipotiroidi nedeni ile levotiroksin tedavisi alan hastalarda takip, sT4 düzeyi ile yapılmalı ve sT4 seviyesi normal referansın üst yarısında olacak şekilde doz titrasyonu yapılmalıdır.

Tiroid kanseri nedeni ile levotiroksin tedavisi alan hastalarda takibin ve doz ayarının nasıl yapılması gereği ilgili bölümde detaylı olarak anlatılmıştır (Bkz: Tiroid Kanserleri)

Antitiroid ilaç (Metimazol ya da Propiltiourasil) kullanan hastaların takibinde özellikle ilk aylarda TSH düzeyinin yanıtçı olacağı bilinmeli ve doz ayarı tiroid hormon düzeylerine göre yapılmalıdır.

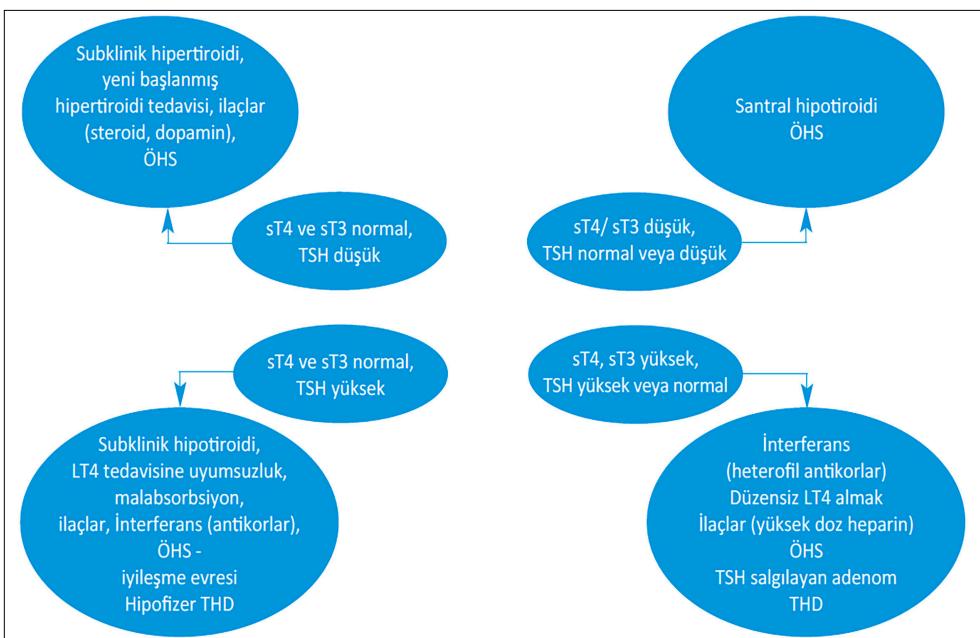
Hipertiroidi nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda da ilk aylarda TSH düzeyinin yanıtçı olacağı bilinmeli ve doz ayarı serbest tiroid hormon düzeylerine göre yapılmalıdır.

Diferansiyel tiroid kanserli olguların takibinde Tg ve anti-Tg birlikte yorumlanmalıdır. Hastanın geçirdiği cerrahinin şekli, ablatif radyoiyot tedavisi alıp almamasına göre hedefler ve takip belirlenmelidir (Bkz: Tiroid Kanserleri İzlem)

**Tablo 1.5.** TSH, sT4 ve sT3 Düzeylerinin Hastalıklarla İlişkileri

	<b>Yüksek sT4 ve sT3</b>	<b>Normal sT4 ve sT3</b>	<b>Düşük sT4 ve sT3</b>
Düşük TSH	Graves hastalığı, TMNG, TA, tiroiditler, aşırı LT4 alımı, amiadarona bağlı tirotoksikoz, struma ovarii, Jod-Basedow hastalığı, gestasyonel tirotoksikoz	Subklinik hipertiroidi, LT4 süpresyon tedavisi steroid tedavisi, dopamin, dobutamin, ÖHS, Cushing sendromu	ÖHS, hipertiroidi tedavisi sırasında ilaç altında, hipofiz hastalığı (sekonder hipotiroidi) izole TSH/TRH eksikliği
Yüksek TSH	Anti -T4 ve anti -T3 antikor, FDH (T3 normal), amiodaron etkisi	Subklinik hipotiroidi, heterofil antikor varlığı, MakroTSH	Primer hipotiroidi, sessiz tiroiditlerin geçici hipotiroidi safhası
	Yüksek doz LT4 alımı sonrası ölçüm (T3 normal)	Replasman sırasında hasta uyum eksikliği	IF, IL-2, GM-CSF etkisi, amiodaron veya lityum, TKİ ilaçlar, İnfiltratif tiroid hastalıkları
	Akut psikiyatrik hastalık	Malabsorpsiyon,	Ciddi iyot eksikliği ciddi iyot fazlalığı, tiroid disgenezisi,
	TSH salgılayan adenom	ÖHS nekahat dönemi	NİS, tiroid peroksidaz enzim mutasyonları, konjenital tiroglobulin sentez defektleri,
	THD	Hipofizer THD	TSH rezistansı,
		TSH reseptör defektleri	Pendred sendromu

**TMNG:** Toksik Multinodüler Guatr; **TA:** Toksik Adenom; **FDH:** Familial disalbuminemik hipertirosinemi; **LT4:** Levotiroksin; **THD:** Tiroid Hormon Direnci; **ÖHS:** Ötiroïd Hasta Sendromu; **TKİ:** Tirozin kinaz inhibitörleri; **NİS:** Sodyum-İyot Simporter

**Şekil 1.2.** Sık karşılaşılan tiroid fonksiyon testi uyumsuzlukları

**ÖHS:** Ötiroïd Hasta Sendromu; **THD:** Tiroid Hormon Direnci

## Klinik ile Uyumsuz TFT

- a) **Yüksek doz eksojen biyotin** (5-10 mg/gün) alanlarda biyotin-streptavidin ayırtıcı sistemi kullanan yöntemlerle analitik interferans olduğundan sT4 değerleri yalancı olarak yüksek ölçülmekte; buna karşılık TSH düşük olarak saptanmaktadır. Sonuçta yanlışlıkla hipertiroidi tanısı konulabilmektedir. Aşikar tirotoksikozu taklit edebileceği gibi, başka varyasyonlara da yol açabilir. Bu nedenle biyotin kullanan hastalarda biyotin alımı en az 2 gün kesildikten sonra testler istenmelidir.
- b) **MakroTSH** denilen durumda TSH kanda mevcut olan bir Ig ile birleşmekte ve böbreklерden atılamayan büyük bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks biyoaktif olmayıp, immünoaktifdir. Makro-TSH, nadir görülen bir durumdur ve prevalansı %0,6 ile %1,6 arasında değişmektedir. Bu durumda klinik olarak ötiroid olan bir kişi TSH yüksekliği sebebiyle subklinik hipotiroidi tanısı alabilir uygunsuz levotiroksin tedavisine yol açabilir.
- c) **Santral hipotiroidi:** ST4 düşüklüğü varlığında, düşük veya normal/düşük TSH bulunması durumunda santral hipotiroidi tanısı koymak nispeten kolaydır. Ancak hafif santral hipotiroidi durumunda bazı olgularda TSH düzeyi normal sınırlar içinde olabileceği gibi bazen normalin biraz üzerinde de (örneğin 5-10 mIU/L) ölçülebilir. Genel olarak, T4 düşüklüğüne karşılık TSH'ın belirgin bir artış göstermesi beklenir. Bununla birlikte, santral hipotiroidi durumunda biyolojik olarak inaktif ancak immünonolojik olarak ölçülebilir TSH moleküllerinin de kanda artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi durumlarda ayırcı tanıya yardımcı olmak için anti-TPO düzeyleri ve diğer hipofiz hormonlarının ölçümü önerilebilir. Anti-TPO pozitifliği primer hipotiroidi lehine bir bulgu iken, diğer hipofiz hormonlarında düşüklük santral hipotiroidiyi destekleyici nitelikte olacaktır.
- d) **Hipertrigliceritemi ve hiperbilirubinemii:** Hastanın serumu lipemik ise (triglycerid >700 mg/dl) ölçülen TSH değerleri normalden düşük çıkar. Serum bilirubin düzeyleri >10 mg/dl olduğunda TSH etkilenebilir.
- e) **Heterofil antikorlar:** Aynı şekilde kanda heterofil antikorların bulunması durumunda da TSH düzeyleri yalancı olarak yüksek bulunabilir. Bu durumda tiroid hormon değerleri normal sınırlarda olduğu için gene yanlışlıkla subklinik hipotiroidi tanısı konulabilir. Heterofil antikorlar (HA), hayvan Ig'ne karşı insanda gelişmiş olan antikorlardır. Özellikle fare monoklonal antikorlarının kullanıldığı hormon ölçüm yöntemlerinde interferansa yol açarlar. Hayvanlarla uğraşan veya tanı/tedavi amaçlı fare monoklonal antikorunun parenteral verildiği insanlarda heterofil antikorlar gelişebilir. Immünonometrik yöntemlerde antijeni yakalayan ve işaretleyen iki antikor kullanılmaktadır. HA her iki antikor ile reaksiyona girerek antijen olmadığı halde, yüksek antijen varmış gibi yanlış bir sonuca yol açarlar. Daha nadir olarak, ölçülen antijenin düşük görünmesine sebep olurlar. DTK'de Tg ölçümünün yalancı yüksekliklerine neden olarak gereksiz RAI tedavilerinin yapılmasına neden olabilirler. HA rastlanma sıklığı %30 civarında olmakla beraber, TSH'yi yalancı olarak yüksek veya düşük göstergeleri ancak 3000 hastadan birinde görülmektedir. HA, ICMA ile interferansa sebep olarak TSH, Tg, total T4, total T3, sT4'ün yüksek bulunabilmesine yol açarlar. Bu antikorları elimin etmenin en pratik yolu, hasta serumu ile non-immünize fare serumunu inkübe etmektir (1 saat oda sıcaklığında). PEG presipitasyonu veya anti-immün Ig eklenmesi de mümkünür. HA bloke edici tüp (fare IgG) kullanılması daha da hassas bir yöntemdir.

## TEMDE Önerileri

### Tiroïd Fonksiyon Testleri Kullanımı

- Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, endokrin ve biyokimyasal testler ile yapılır.
- Tiroid disfonksiyonu ilişkili semptomu olmayan bireyde tiroid hastalığı tarama amaçlı TSH bakılması yeterlidir.
- Hipotiroid ilişkili semptom/bulguları olan hastada tanı amaçlı TSH ve sT4 düzeylerine bakılması, hipertiroid ilişkili semptom/bulguları olan hastada ise tanı amaçlı TSH ve sT4 yanında sT3 düzeyinin de istenmesi önerilir.
- Tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken ve hastaların tiroid statüsü belirlenirken, hastanın o an içinde bulunduğu durum (stres, kronik hastalık, yoğun bakım şartları vb) ve ilaç öyküsü mutlaka göz önüne alınmalıdır.

### Tiroïd Hormon Ölçümleri

- Tiroid fonksiyonlarını tarama testi olarak, 3. veya 4. jenerasyon (ultrasensitif) TSH ölçümleri yeterlidir.
- TSH'nin sirkadien ritmi göz önüne alınarak, ölçümllerin standartizasyonu açısından TSH ölçümlerinin sabah saatlerinde ölçülmesi önerilir.
- TSH normal üst sınırı yaşla artar. Klinik karar verme aşamasında TSH'nin yaşa göre normal aralıklarının kullanılması önerilir.
- Sekonder hipotiroid gibi daha az rastlanan durumları atlamanın için taramaya sT4 ilave edilebilir.
- Kullanılan ticari malzemeye bağlı olmak üzere sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilir. Özellikle tek adımlı direkt sT4 ölçümleri bazı durumlarda yanılıltıcı olabilir.
- Rutin ölçümlerle karar verilemeyen durumlarda, sT4 ölçümünün altın standarı olan "equilibrium dializi" ve/veya "sivi kromatografi-kütle spektrometri" yöntemi kullanılması önerilir.
- Total T4 düzeyi ölçümü bazı durumlarda fikir verse de günlük практике kullanımı sınırlıdır.
- Klinik bulgular ile laboratuvar uyumsuzluğu ya da interferansı yol açabilecek nadir hastalık varlığında daha ileri testlere başvurulmalıdır.

### Tiroïd Otoantikorları

- OİTH tanısı için anti-TPO bakılması genellikle yeterlidir.
- OİTH risk faktörlerinin mevcudiyetinde veya tedavi kararlarını etkileyebilecek durumların varlığında anti-TPO ölçülmelidir.
- Anti-Tg ölçümü, Anti TPO'nun negatif olduğu OİTH'de yapılmalıdır.
- Diferansiyel tiroïd karsinomu (DTK) takibinde Tg ile anti-Tg birlikte bakılmalıdır.

### Tiroglobulin ve Anti-Tiroglobulin Ölçümleri

- Tg, DTK takibinde anti-Tg ölçümlü birlikte kullanılmalıdır.
- Hem Tg, hem de anti-Tg 2. jenerasyon hassas immünometrik yöntemler ile ölçülmelidir.
- DTK takibi dışında, Tg ölçümü çok özel durumlar (faktisiel tirotoksikoz) dışında kullanılmamalıdır.
- Tiroid nodülleri olan hastalarda diferansiyel tiroïd kanseri tanısında serum Tg ölçümünün değeri yoktur, kullanılmamalıdır.

### TRAb Ölçümleri

- Graves Hastalığı tanısında, klinik belirti ve bulguların yanı sıra, TFT'yle birlikte TRAb ölçümü de tanışal değerle sahiptir.
- Ötiroid Graves hastalığı, pretibial miksödem, orbitopati ayırıcı tanısı, gebelikte annee Graves hastalığı olduğunda (neonatal tirotoksikoz riski için), antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığı remisyonunu değerlendirmede TRAb kullanılabilir.

### Klinik ile Uyumsuz TFT

- Laboratuvara tirotoksikoz saptanan hastada tirotoksikoz semptomları yoksa hastanın biyotin kullanımının sorgulanması önerilir.
- Hastanın klinik bulguları ile uyumlu olmayan TFT sonuç varlığında biyokimya uzmanı ile ortak bir değerlendirme yapılarak tanışal sürecin yönetilmesi önerilir.

## Kaynaklar

1. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid : TSH is the best and, oftentimes, only test needed- A review for primary care. *Clin Med Res* 2016;14:83-92.
2. Führer D, Brix K, Biebermann H. Understanding the healthy thyroid state in 2015. *Eur Thyroid J* 2015;4(suppl 1): 1-8.
3. Zhelev Z, Abbott R, Rogers M, et al. Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review. *BMJ open* 2016; 6e010065.doi10.1136.
4. LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162:641-51.
5. Levy JM. How to interpret thyroid function tests ? *Clinical Medicine* 2013;13:282-6.
6. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism : prepared by the ATA task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
7. Elston MS, Sehgal S, Toit SD, Yarnldey T, Conaglen JV. Factitious Graves disease due to biotin immunoassay interference. A case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3251-55.
8. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:745-62.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
10. Coene KLM, Demir AY, Broeren MAC, et al. Subclinical hypothyroidism: a laboratory induced condition. *Eur J Endocrinol* 2015;173:499-505.
11. Garber JR, Cobin RB, Gharib H, et al. AACE Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
12. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575.
13. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade ? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3584-7.
14. Matyjaszek-Matuszek B, Pyzik A, Nowakowski A, Jazorsz MJ. Diagnostic methods of TSH in thyroid screening tests. *Ann Agric Environ Med* 2013;20:731-5.
15. Van Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse log-linear relationship between thyroid stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011;57:122-7.
16. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid* 2023; 33:428.
17. Thienpont LM, Beastall G, Christofides ND, et al. International federation of clinical chemistry and laboratory medicine (IFCC), Scientific Division working group for standardization of thyroid function tests. Measurement of free thyroxine in laboratory medicine: proposal of measure and definition. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:563- 64.
18. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ., et al. Macro-thyrotropin: A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1823-8.
19. Estrada JM, Soldin D, Buckley TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin isoforms: Implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid* 2014;24:411-3.
20. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol* 2011;74:673-8.
21. Stockigt JR, Lin C-F. Medications that distort in vitro tests of thyroid function with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:753-67.
22. Mitchell A, Pearce SHS. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clinical Endocrinol* 2010;72:292-6.
23. Ross D. Laboratory assessment of thyroid function Up to date. 2024. <https://uptodate.com>. Accessed August 12 2024



## TİROİD VE LENF NODU SONOGRAFİSİ VE ELASTOGRAFİ

Ultrasonografi (US), tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde mümkünse her endokrinoloğun mutlaka kendisi tarafından yapması uygun bir görüntüleme yöntemidir. Her ne kadar tanışal açıdan sınırlı olsa da özellikle tiroid bezi ile ilişkili hastalıklar ve komşu yapılar hakkında oldukça değerli bilgiler verir. US ile elde edilen veriler tiroid hastalıklarının klinik, cerrahi, radyoterapi, ablasyon gibi tedavi kararında ve yönetiminde olduğu kadar hastalık tanısında da belirgin fayda sağlar. US ayrıca tiroid hücrelerinin ve dokularının ince igne aspirasyon (İİA) biopsisi ile sitolojik, biyokimyasal, moleküler ve genetik araştırmalar için örneklenmesinde yardımcı olur.

Ultrasonografi, tiroid bezinin değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemidir. Güncel US metodları, gerçek zamanlı olarak oldukça küçük boyutta 2 mm'ye kadar olan lezyonların tanınmasına yardımcı olur. Bu nedenle, tiroid ve paratiroid bezlerinin çok küçük tümörlerinin görüntülenmesine imkan sağlar. Ele gelmeyen nodüllerin US ile tespit edilme oranı 60 yaş üzeri bireyler için %50-60 olup oldukça yüksektir. Yine son yıllarda tüm dünyada tiroid kanserlerinin belirgin olarak artma nedeni görüntüleme yöntemlerinin yaygın şekilde kullanılmasına bağlı artmış insidental tiroid nodül siklığıdır. Tiroid kanserlerinin artışında büyük oranda düşük riskli hastalar rol oynamaktadır. Tiroid US hem malignite açısından riskli nodüllerin belirlenip İİA ile değerlendirilmesi hem de daha düşük malignite riski olan nodüllerin takibinde değerlidir. Ayrıca tiroid bezinin bütün ve bölgesel kan akımı hakkında da bilgi verir. Ancak, tiroid US verilerinin histopatolojik bulgular ile korelasyonunun mükemmel olduğu söylenenemez. Hatta, tecrübecli kişiler yaptığında dahi görüntüler yorumlanırken korelasyon iyi olmayabilir. US yapan kişiler arası değişkenlik özellikle tiroid nodüllerinde boyut takibinde önemli olabilir.

Ultrasonografi ile tiroid bezinin boyutu değerlendirilir, tiroid lezyonları tespit edilir ve ayrıntılı olarak tanımlanır, tiroidit gibi tiroidin diffüz hastalıkları tespit edilir, renkli doppler görüntüleme ile vasküler akım değerlendirilir, anatomik varyasyonların (piramidal lob ve tiroglossal kanal) tanısı konur.

Ultrasonografi tiroid nodüllerinin anatomik özelliklerinin değerlendirilmesinde, tiroid nodüllerinin takibinde, tiroid kanseri cerrahisinin planlanması ve takipteki hastalarda rekürrensin saptanmasında, yüksek riskli grplarda tiroid kanserinin taranmasında yaygın olarak kullanılır. Ayrıca tiroid nodülleri ve servikal lenf nodlarının İİA işleminde kılavuz görevi yapması açısından oldukça önemlidir.

### **Tiroid US kılmlere yapılmalıdır;**

1. Tiroid malignitesi riski olan kişilere (örn: baş ve boyuna ışınlama öyküsü; ailede medüller tiroid karsinomu, papiller tiroid karsinomu veya MEN-2 öyküsü varlığı; <14 yaş veya >70 yaş; erkek cinsiyet; servikal lenfadenopati varlığı; fiks nodül varlığı; nodül kıvamının sert olması; persistan disfoni, disfaji, dispne varlığı)
2. Fizik muayenede tiroid nodülü şüphesi ya da nodüler guatrı olan veya palpabl tiroid bezi olan tüm hastalara,

3. Diğer görüntüleme yöntemleri ile insidental (karotis US, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, FDG pozitron emisyon tomografi ile yapılan incelemelerde) olarak tespit edilen nodül varlığında mutlaka US ile değerlendirme yapılmalıdır.

Genel popülasyon için tarama testi olarak US yapılması önerilmez. Yine palpasyonda tiroid bezi normal veya tiroid hastlığı açısından düşük riskli olan hastalara da önerilmemektedir.

### Tiroïd Nodüllerin US ile değerlendirilmesi

Yüksek çözünürlüklü US ile tiroid nodüllerinin ayrıntılı haritalandırılması yapılabilir. US, hem nodüllerin hem de boyundaki çevre yapılarının tanımlanmasına yardımcı olur.

Ultrasonografi sadece tiroid bezi içerisindeki nodülün varlığı, yeri ve boyutları hakkında bilgi vermez aynı zamanda nodülün yapısı ve histopatoloji ile ilişkili diğer özelliklerini hakkında da bilgi verir. US özelliklerinden hangilerinin malignansı ile ilişkili olduğu kararını vermek kolay değildir. Çünkü çalışmaların pek çoğu metodolojik olarak tutarsızlıklar vardır. En basitinden eski çalışmalarında 7 MHz US ile değerlendirme yapılmışken güncel çalışmalarda çözünürlüğü daha iyi olan 10 MHz ve üzeri problemler kullanılmıştır.

#### US bulguları nasıl raporlanmalıdır:

1. US raporları malignite risk sınıflaması odaklı olmalıdır.
2. Nodülün yeri, boyutu, şekli, sınır özellikleri, içeriği, ekojenik paterni, kanlanması özellikleri tanımlanmalıdır.
3. Birden fazla nodülü olan hastalarda en büyük (dominant) nodülü tanımlamaktan ziyade malignite ilişkili US özelliklerini olan nodüller ayrıntılı olarak verilmelidir.
4. Boyunda şüpheli lenf nodları olan hastalarda servikal kompartman; sayı, şekil, boyut, sınır özellikleri, içerik, ekojenite paterni, hilusun varlığı ve kanlanması özellikleri açısından ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır.

#### Nodülün ve özelliklerinin tanımlanmasında kullanılacak terimler:

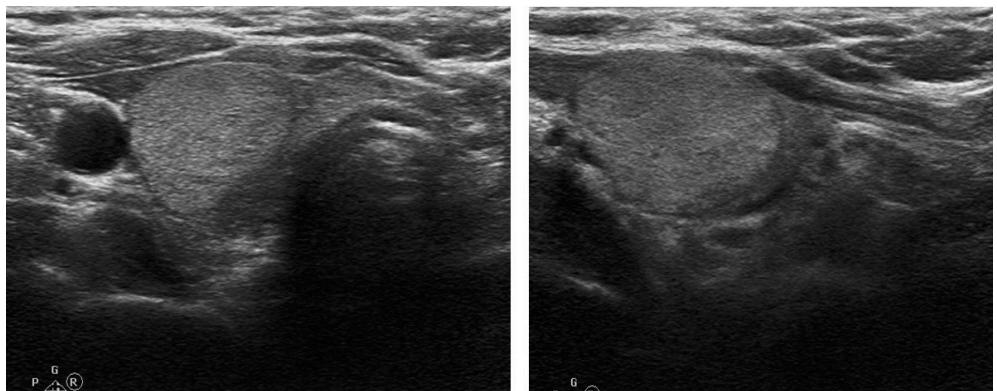
##### 1. Ekojenite:

Tiroid US ile solid nodüller tanımlanırken normal tiroid dokusu referans alınarak tanımlama yapılmalıdır. Normal tiroid bezi parankimi sonografide homojen şekilde hiperekoik veya göreceli olarak parlaktır. Bunun nedeni normal tiroid folliküllerinin içerisinde fazla sayıda akustik arayüzlerin varlığındandır (Şekil 2.1)



**Şekil 2.1.** Tranvers kesitte ultrasonografide normal tiroid bezi görüntüsü ve tiroid bezine komşu yapılar

**İzoekoik:** Ekojenitesi normal tiroid dokusu ile aynı olan nodüller (Şekil 2.2)

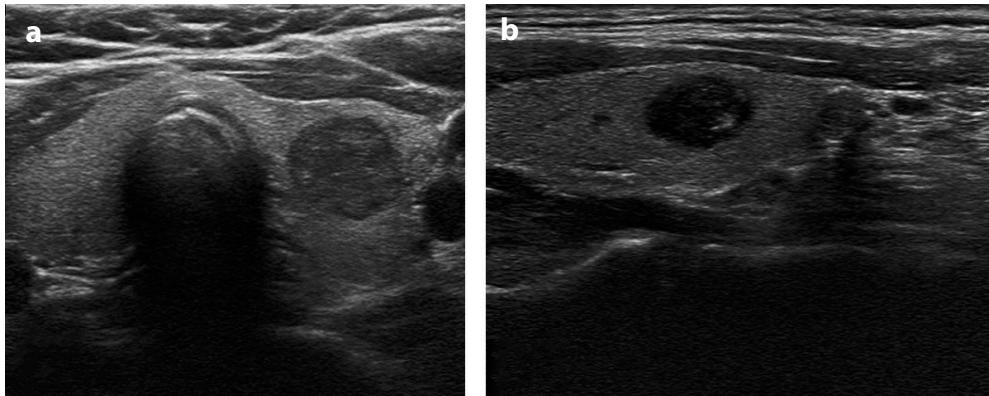


**Şekil 2.2.** Tranvers ve longitudinal kesitte izoekoik nodül

**Hiperekoik:** Ekojenite normal tiroid dokusundan daha fazla ya da daha parlak olan nodüller(- Şekil 2.3)



**Şekil 2.3.** Sol lobda hiperekoik nodül



**Şekil 2.4.** Hipoekoik nodül (a), Belirgin hipoekoik nodül (b)

**Hipoekoik:** Ekojenite normal tiroid dokusundan daha az ya da daha koyu olan nodüller (Şekil 2.4a).

**Belirgin hipoekoik:** Ekojenitesi çevre boyun strep kasları ile kıyaslandığında benzer ya da daha koyu olan nodüller (Şekil 2.4b).

Bazı nodüller değişik ekojeniteler içerebilir. Baskın ekojeniteye göre nodülü tanımlamak daha uygun olur. Şayet baskın bir ekojenite paterni yoksa nodül heterojen ekojenitede olarak tanımlanabilir.

Kısmı olarak kistik olan nodüllerde tanımlama yapılırken solid alanın ekojenitesi üzerinden tanımlama yapmak daha doğru olur.

Nodül içine olan kanamalar sonografik görüntüyü değiştirir. Nodül içindeki pihti hiperekoik olarak görülebilir, likefaksiyondan sonra hipoekoik hale dönebilir. Hemorajik nodülde kistik ve solid alan olabilir ve bunlar karışık nodül olarak tanımlanır

## 2. İçerik (Kompozisyon)

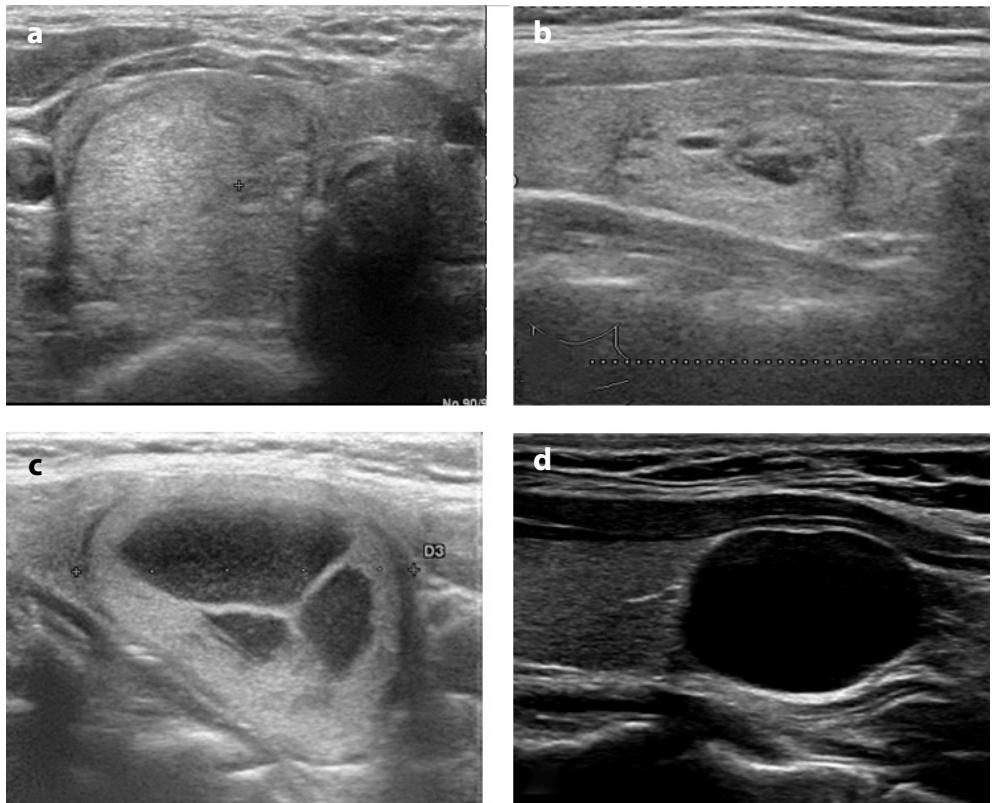
İçerik dendidgesinde solid yumuşak doku ve nodülün sıvı içeriği miktarı veya oranı kast edilmektedir. Nodüller içeriklerine göre solid, baskın olarak solid, baskın olarak kistik, pür kistik olarak tanımlanır.

**Solid:** Tamamı ya da tamamına yakını yumuşak doku içeren nodüller, küçük kistik alanlar oldukça azdır ve yumuşak doku içerisinde dağınık şekilde bulunmaktadır (Şekil 2.5a).

**Baskın olarak solid:** Yumuşak doku içeriği nodül volümünün en azından %50 ya da daha fazlasını oluşturmaktadır(Şekil 2.5b).

**Baskın olarak kistik:** Yumuşak doku içeriği nodül volümünün %50'sinden daha azını oluşturmaktadır (Şekil 2.5c).

**Pür kistik:** Hiç solid komponenti olmayan tamamen sıvı içeriği olan nodüller (Şekil 2.5d).



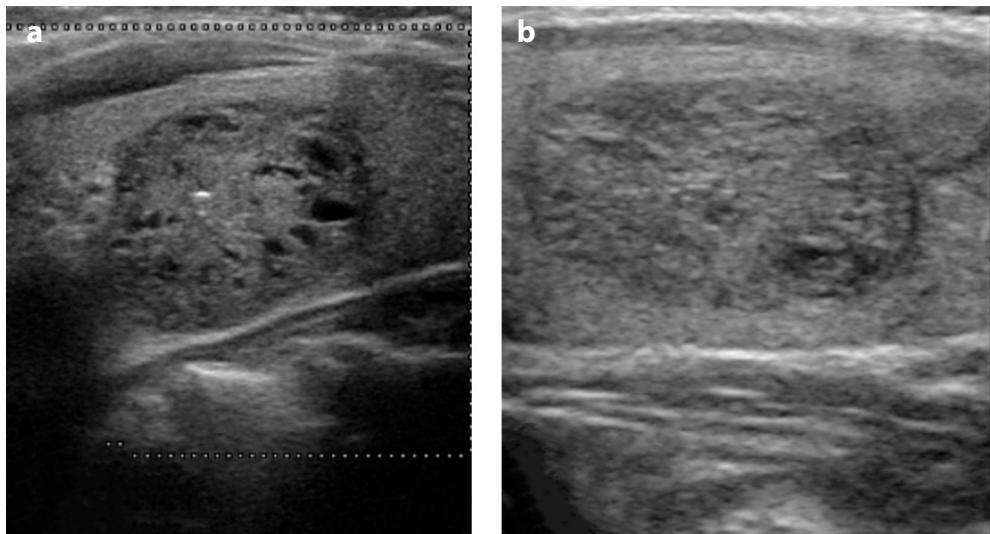
**Şekil 2.5.** Solid (a), Baskın olarak solid (b), Baskın olarak kistik (c), Pür kistik nodül (d)

Solid veya kistik içeriğin tanımlanması için yüzdesel oranlar kullanmak da sıklıkla tercih edilen raporlama terminolojisidir.

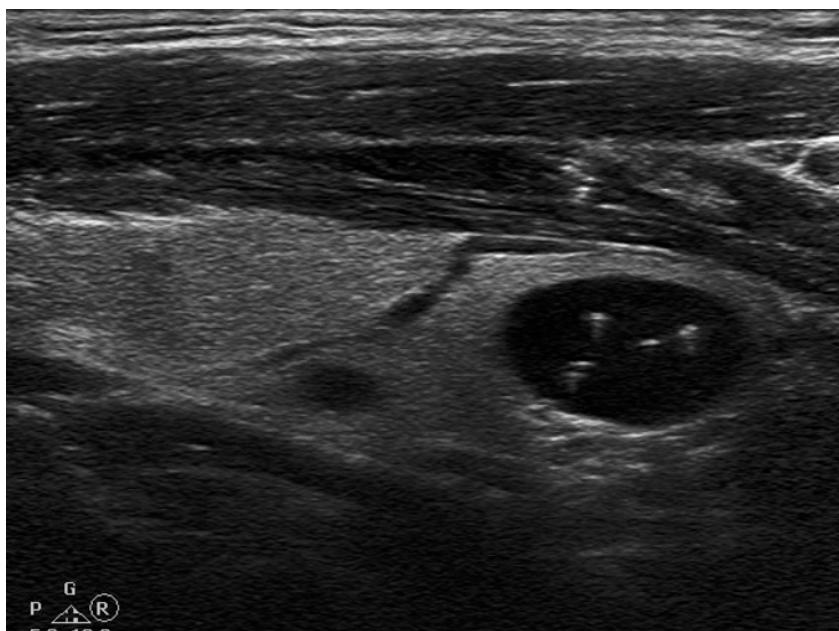
Basit kistler US ile ince duvarlı, daha yuvarlak, içinde yapı barındırmayan oluşumlardır. Kist içerisindeki sıvı anekoik veya siyah olarak görülür. Çünkü ultrason dalgaları etkin bir şekilde sıvıdan geçer. Sonuç olarak kistik yapının arkasında artmış ekojenite veya beyaz bir görüntü olur. Buna posterior akustik gölgelenme (enhancement) denir. US'da tespit edilen posterior artmış ekojenite lezyondaki artmış sıvı içeriğinin varlığı açısından ipucu olabilir. Pür ya da basit kistler nadir görülmekte birlikte benigndir. Fakat daha öncesinde solid, benign ya da malign nodüllerde kistik dejenerasyona da sık olarak rastlanır.

Pür kistik nodüller tiroid nodüllerinin oldukça az bir kısmını oluşturur. Bu nodüller her zaman benign olarak kabul edilirler. Süngerimsi olan nodüllerin de malign olma riski oldukça düşüktür. Süngerimsi nodül, nodül volümünün %50'sinden fazlasını kaplayan mikrokistik alanlar varlığı ile tanı alır (Şekil 2.6). Süngerimsi nodüllerde sıkılıkla lineer tarzda ekojenik odaklar içerirler. Bu ekojenik parlak odaklar çok daha küçük punktat görünüm oluşturan mikrokalsifikasiyon ile karıştırılmamalıdır. Kuyruklu yıldız artefaktı sıkılıkla paralel lineer eko oluşturan ters üçgen şeklinde

görülür (Şekil 2.7). Yoğun kolloid içeriğinden ses dalgalarının yansımmasına bağlı olarak meydana gelen bu görünüm hem pür kistik nodüllerde hem de süngerimsi nodüllerde olabilir. Kolloidin hem benign hem de malign nodüllerde olabileceği akılda bulundurulmalıdır.



Şekil 2.6. Süngerimsi nodüller (a,b)

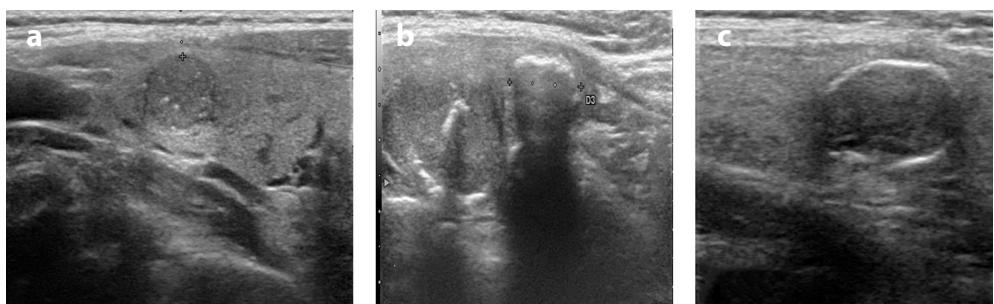


Şekil 2.7. Kuyruklu yıldız artefaktı içeren kistik nodül

### 3. Kalsifikasyonlar

Kalsifikasyonlar nodüllerin %30'unda görülebilir.

Kalsifikasyonlar parlak yansımıya yapan ekojenik dansitelerdir. Mikrokalsifikasyonlar küçük, noktasal ekojenik odaklılardır. 1 mm'den daha küçük olup tiroid kanser için sensitif olmaktan çok spesiftir (Şekil 2.8a). Bazı çalışmalarda spesifisitesi %96'lara kadar çıkmaktadır. Mikrokalsifikasyonlar psammoma cisimcikleri agregatlarının olduğu alanları göstermektedir. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %40'ında bulunur. Benign nodüllerde ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda çok daha az oranda görülür. Kalsifikasyonlar 1 mm'den daha büyük olduğunda makrokalsifikasyonlar olarak adlandırılır (Şekil 2.8b). 2 mm'den daha büyük olan yoğun veya kaba kalsifikasyonlar ultrason sinyallerinin engellenmesine bağlı olarak gölgelenmeye ve bu durum kalsifikasyonun arkasında kalan dokunun görüntülenememesine neden olur. Akustik yolak değiştirilerek (veya US probunun açısı değiştirilerek) bu durum engellenebilir ve kalsifikasyonun posterioru görüntülenebilir. Bu kalsifikasyonlar fibrozis alanlarında ya da nekrotik alanlarda bulunur. Kalsifikasyonlar nodülün çevresinde ince ve düzenli şekilde bulunabilir. Buna yumurta kabuğu (eggshell) kalsifikasyon denir (Şekil 2.8c). Bunlar sıklıkla benign nodüllerde görülür. Düzensiz ve kesintili şekilde olan kalsifikasyonlar malignansi ile ilişkilidir. Çevredeki kalsifikasyonun yumuşak doku ile kesintiye uğraması kansere bağlı invazyonun göstergesi olabilir. Hava ve metalik artefaktlar (örneğin cerrahi klipsler) sonucu oluşan gölgelenme organik kalsifikasyonlardan farklı olup tipik olarak linear şekilde görülür.



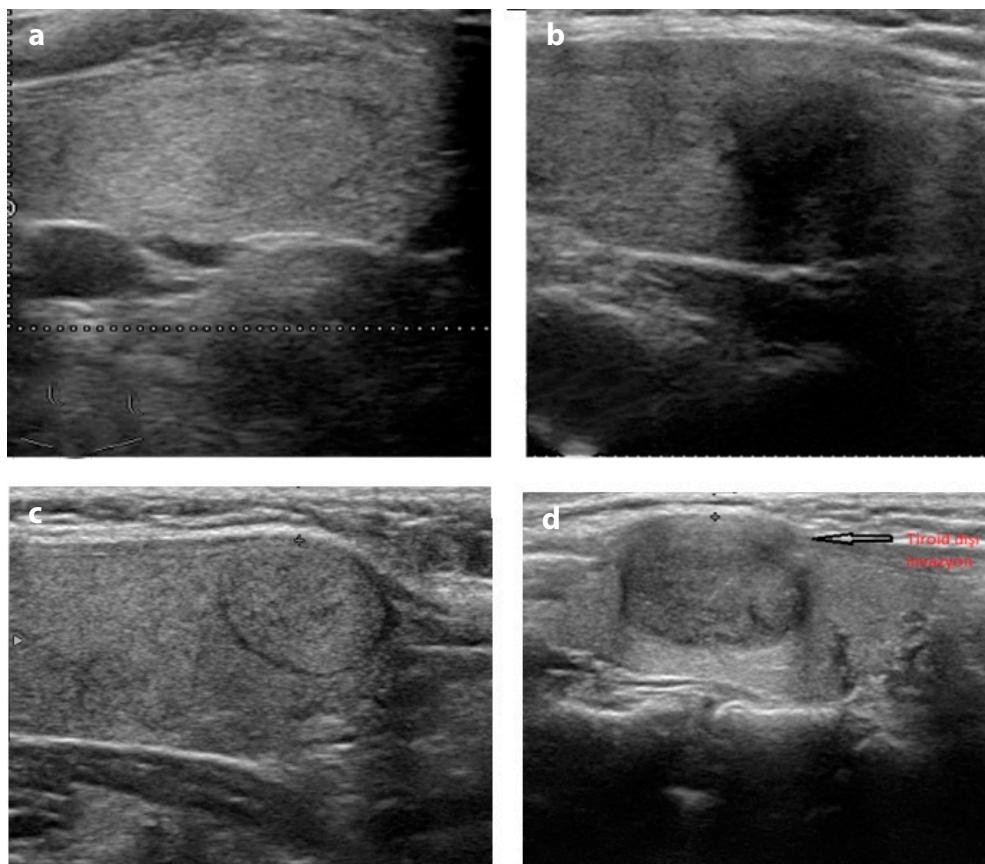
**Şekil 2.8.** mikrokalsifikasyon (a), makrokalsifikasyon (b), yumurta kabuğu kalsifikasyonu (c)

### 4. Kenar düzeni

Yüksek çözünürlülü problemlerle tiroid nodülü ve çevre tiroid parankimi arasındaki sınırı değerlendirmek mümkündür. Çevre tiroid parankimi ve nodül ekojenitesi arasındaki farklılığa göre ya da tiroid nodülü ve çevre tiroid parankimi aynı ekojenitede ise demarkasyon hattına göre kenar düzeni değerlendirilebilir. Şayet tiroid parankimi homojen şekilde normal hiperekoik ekojenitede ise hipoekoik bir nodül rahatlıkla ayırt edilebilir. Ancak Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi parankim heterojen ise hipoekoik bir nodülü ayırt etmek zor olabilir.

Nodül kenar düzenine bakarak malignite riskine karar vermek zordur. Çünkü bu durum farklı terimlerle tanımlanmaktadır. Sıklıkla kullanılan terimler sınırları net ayırt edilemeyen, infiltratif veya düzensiz kenarlı terimleri kullanılmaktadır. Ancak sınırları net ayırt edilemeyen ve infiltratif kenar birbiri ile eş anlamlı değildir ve birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Sınırları net ayırtedilemeyen: Nodülüün sınırlarının net olmamasının tanışal değeri azdır. Benign izoekoik nodüller çevre normal tiroid parankimi ile eko yapısı benzer olduğundan nodülüün sınırları net ayırtedilemeyebilir (Şekil 2.9a). Hashimoto tiroiditi zemini olan tiroid bezindeki malign hipoekoik nodüller yine çevre tiroid parankimi ile eko yapısı benzer olduğundan sınırları net ayırtedilemeyen olarak tanımlanabilir. Benzer durum adenomatöz hiperplazi durumlarında da görülebilir. Adenomatöz hiperplazi olan tiroid bezlerinde konglomere şekilde sayısız nodüller olabilir ve normal tiroid parankimi ya minimaldir ya da yoktur. Bu hastalarda nodülleri tek tek değerlendirmek zordur, bu nodüllerin malign olma ihtimali oldukça düşüktür.



**Şekil 2.9.** Sınırları parankimden net ayırt edilemeyen (a), İfiltratif kenar (b), Hipoekoik halo varlığı(c), Ön kapsülü aşan çevre dokuya invazyon yapan nodül (d)

İnfiltratif veya düzensiz kenar: Bu durum artmış kanser riski ile ilişkilidir. Benzer şekilde nodüllerin çevre tiroid dokusuna invazyon yapması malignansı için oldukça spesifik bir bulgudur (Şekil 2.9b). Şayet %50 veya daha fazla tümör tiroid kapsülünü tutarsa o zaman %75 doğruluk oranı ile preoperatif olarak papiller tiroid kanserin tiroid dışı yayılımı değerlendirilebilir.

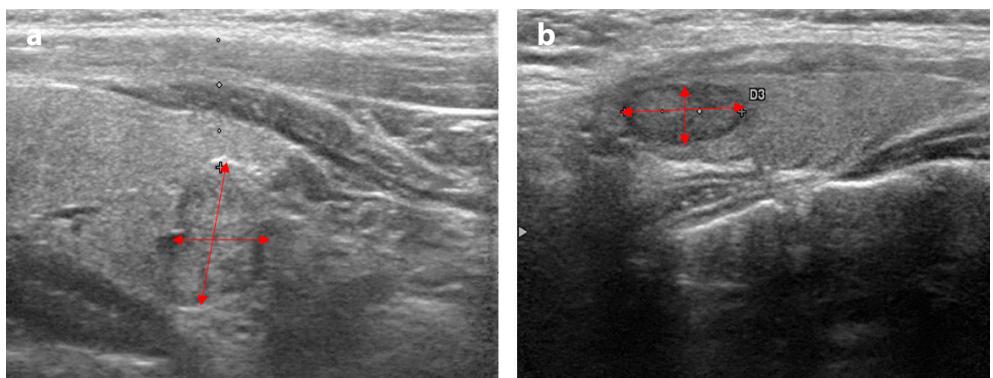
İnfiltratif, spiküle, ve/veya irregüler, lobüler kenar düzeni, enkapsüle olmayan invazif tiroid kanseri ile ilişkilidir.

Nodül çevresinde halo varlığı da tespit edilebilir. Halo nodülü çevreleyen sonolusan halkadır (Şekil 2.9c). Halo genellikle izo veya hiperekoik nodüllerin çevresinde bulunur. Benign hiperplastik nodüller yavaş büyürler ve çevredeki vasküler yapılara kompresyon yaparlar. Böylece çevrelerinde ince bir halo oluşmasına neden olurlar. Halo renkli doplerde nodül çevresindeki vaskülarite olarak kendini gösterir. Benign nodüllerin yaklaşık yarısında halo vardır. Halo kalın, irregüler ve avasküler de olabilir. Bu durumda folliküler veya Hurthle hücreli bir neoplastik dokuyu çevreleyen fibröz kapsül olduğu anlamına gelir. Halo sadece tiroid dokusu ve nodül arasında bir arayüz olduğunu gösterir. Halonun ekojenitesi nodül ya da tiroid bezinden daha azdır. Halo komprese olmuş veya atrofik tiroid dokusuna ya da lokal inflamasyon ve ödeme bağlı olabilir. Renkli dopler ile bakıldığından halo genellikle vaskülerdir ve kapsüler damarları temsil edebilir.

Bilinen bir tiroid malignitesi varlığında tümörün tiroid dışına çıkararak çevre yumuşak dokuya invazyon yaptığıının değerlendirilmesi de önemlidir. Tümörün anterior veya posterior tiroid kapsülü dışına çıkararak ekstratiroidal invazyon yapması US ile tespit edilebilir (Şekil 2.9d). Kapsül tiroidi çevreleyen parlak, beyaz bir çizgi şeklinde görülür. Tümör invazyon yaptığında kapsül US'de kesintili olarak görülür.

## 5. Nodülün şekli

Nodülün ön-arka çapının transvers çapa oranının  $>1$  olduğu sferik nodül (a), ön-arka çap/transvers çap  $<1$  olduğu eliptik nodül (b)



**Şekil 2.10.** Ön-arka çap/transvers çap oranının  $>1$  olduğu sferik nodül (a), ön-arka çap/transvers çap  $<1$  olduğu eliptik nodül (b)

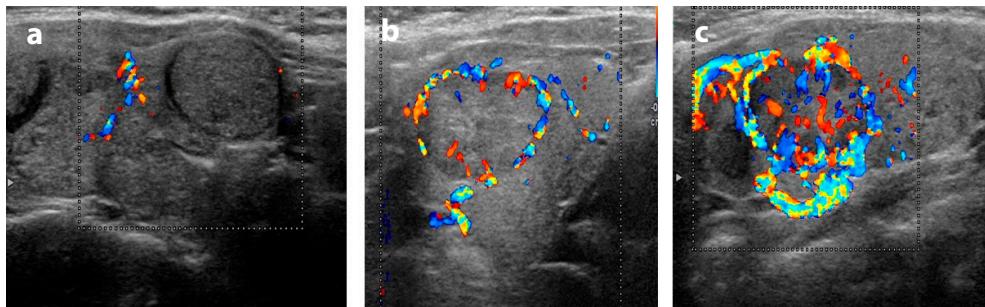
## 6. Vaskülarite

Tiroid nodülünün kanlanması renkli dopler ve power dopler görüntülerinde değerlendirilir. Power dopler nodül değerlendirmesinde daha duyarlıdır. Doppler kanlanması evrelemesi için farklı tanımlamalar mevcuttur. Doppler kullanılarak yapılan nodül kanlanması 3 evrede tanımlanır.

Tip 1 kanlanma: Nodül kanlanması mevcut değil (Şekil 2.11a)

Tip 2 kanlanma: Nodül periferinde kanlanma mevcuttur (Şekil 2.11b)

Tip 3 kanlanma: Hem nodül periferinde hem de nodül içinde kanlanma mevcuttur (Şekil 2.11c)



Şekil 2.11. Tip 1 kanlanma (a), Tip 2 kanlanma (b), Tip 3 kanlanma (c)

Daha önceki çalışmalarında nodül kanlanması malignite ile ilişkili olarak rapor edilse de gri mod US özelliklerinin (örn hipoekojenite, ön-arka çapta artış, irregüler kenar) malignite ile ilişkisi daha fazladır. Nodül içi kanlanma küçük papiller tiroid kanserlerinde görülmezken özellikle folliküler tiroid kanserlerinde görmek mümkündür.

Yukarıda da kısaca değinildiği gibi bir nodülde malignite şüphesini gösteren bazı ultrasonografik özellikler vardır. Tek bir şüpheli bulgunun bulunması malignite tanısı koymada yetersiz olduğu gibi şüpheli özelliklerin olmaması da maligniteyi dışlamaz. Buna rağmen, ultrason özellikleri çoklu nodülü olan hastalarda İİA biopsisi yapılacak nodüllerin seçilmesinde kullanılır.

Tiroid US raporlarında malignite risk sınıflaması ile tiroid lezyonlarının US özelliklerine göre ayrıntılı tanımlanması tahmini kanser riskinin belirlenmesinde en güvenli değerlendirme şeklidir.

Nodüllerde malignite açısından belirleyici özellikler şunlardır:

1. Ekojenite (veya ekoların yoğunluğu)
2. Mikrokalsifikasyonlar (noktasal ekojenik odaklar)
3. Düzensiz veya infiltratif kenar
4. İçerik (solid veya kistik)
5. Şekil (transvers görüntüde uzunluğunun genişliğinden fazla olması)
6. Büyüklüğü

Bütün bu özelliklerin prediktif değeri çok değişkendir. Tek bir sonografik özelliğin varlığında sensitivite ve spesifisite sırası ile %83 ve %74 olup birden fazla şüpheli özellik varlığında malignite ihtimali daha da artmaktadır.

Tiroid nodüllerinde malignite olaslığını değerlendirmek ve biyopsi yapılacak nodülleri belirlemek için değişik risk sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. İlk olarak 2009 yılında Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) tanımlanmıştır. Burada 6 tane kategori vardır. TIRADS 1

normal tiroid, TIRADS 2 benign nodüller, TIRADS 3 muhtemel benign nodüller, TIRADS 4 şüpheli nodüller, TIRADS 5 muhtemel malign nodüller, TIRADS 6 malign nodüller. TIRADS 2 nodüller benign iken, 3, 4, 5'te malignite oranı sırası ile %3.4, %14 ve %87'dir. 2011 ve 2013 yıllarında kullanımı daha kolay olan daha basit formlara modifiye edilmiştir. Daha sonra geliştirilen sistemlerden en çok kullanılanları şunlardır: Amerikan Tiroid Derneği (ATA) sonografi sistemi, American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR-TIRADS), the American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi (AACE/ACE), the European Thyroid Association TIRADS (EU-TIRADS) ve the Korean Society of Thyroid Radiology (K-TIRADS).

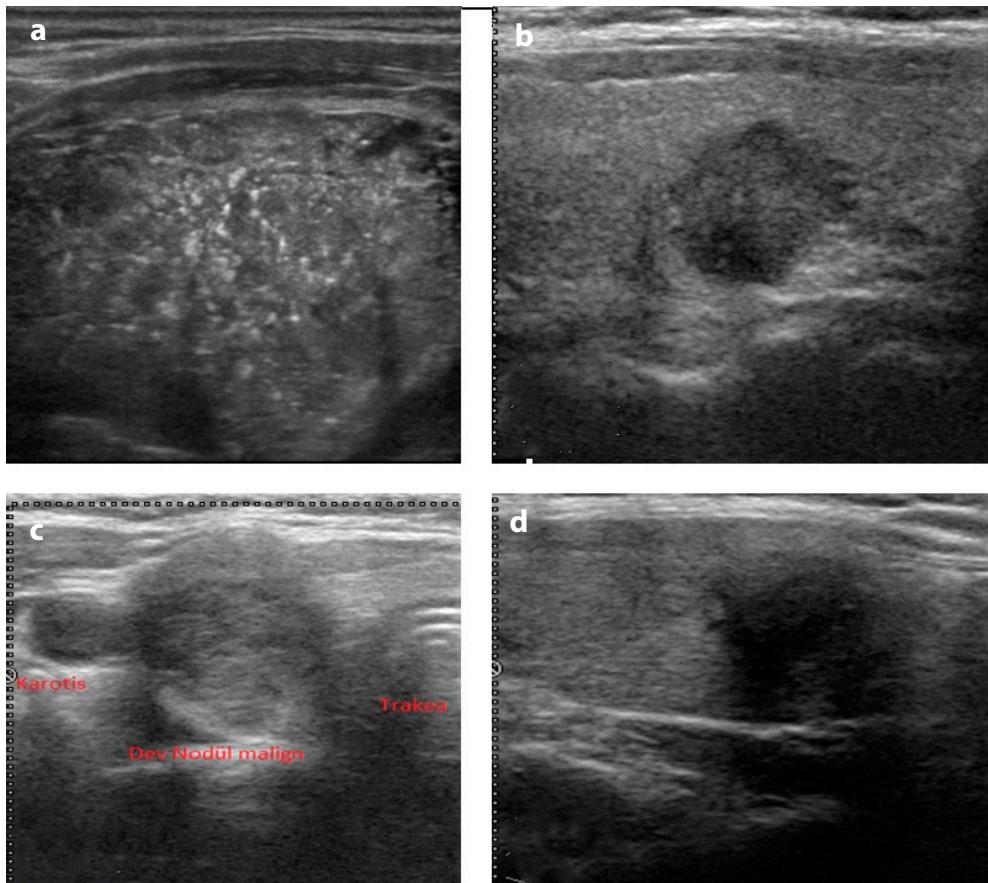
ATA 2015 de 5 sonografik patern vardır. Benign (pür kistik), çok düşük (Süngerimsi nodüller, şüpheli özellikleri olmayan kısmi kistik nodüller), düşük (hiperekoik solid düzenli sınırları olan nodüller, izoekoik solid düzenli sınırları olan nodüller, ekzantrik solid alanı olan kısmi kistik nodüller), orta (hipoekoik solid düzenli sınırları olan nodüller), yüksek derecede şüpheli (mikrokalsifikasyon, hipoeckoik nodül, düzensiz sınır, hipoeckoik olup yüksekliği genişliğinden büyük olan nodüller, ekstratiroidal uzanım gösteren nodüller, kesintili çevresel kalsifikasyonu olup yumuşak dokuya yayılmış nodüller, boyunda şüpheli lenf nodlarının varlığı). Malignite oranları sırası ile %0, <%3, %5-10, %10-20, >%70-90 olarak belirtilmiştir. Pür kistik nodüllere törepatik olarak boşaltma yapılmayacaksızı biopsi gereksinimi yoktur. Diğer kategorilerde biyopsi endikasyonu için nodül boyutunun eşik değerleri sırası ile çok düşük, düşük, orta ve yüksek derecede şüpheli nodüller için ≥ 2 cm, ≥1.5 cm, ≥1 cm ve ≥1 cm'dir.

En son güncellenen Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), Amerikan Endokrinologlar Derneği (ACE) ve Tibbi Endokrinologlar Derneği (AME)'nin 2016 yılındaki kılavuzuna göre US ile malignite risk sınıflama sisteminde 3 sınıf önerisi mevcuttur:

**Sınıf 1. Düşük riskli tiroid lezyonları:** >%50 kistik olan nodüller, izoekoik süngerimsi düzenli halosu olan nodüller. Bu nodüllerde malignite riski yaklaşık olarak %1'dir.

**Sınıf 2. Orta riskli tiroid lezyonları:** Çevre tiroid dokusu ile kıyaslandığında hafif hipoekoik olan nodüller, düzenli veya düzensiz kenarlı oval-yuvarlak şekilli izoekoik nodüller, nodül içi kanlanma artışı varlığı, elastosonografide sertlik artışı, makrokalsifikasyon veya devamlı özellikle çevresel kalsifikasyon varlığı, önemi bilinmeyen hiperekoik noktasal ekojenitelerin varlığı. Bu nodüllerde malignite riski yaklaşık olarak %5-15'dir.

**Sınıf 3. Yüksek riskli tiroid lezyonları:** Şüpheli özelliklerin en az birini içeren nodüller; belirgin hipoekoik görünüm (tiroid önündeki kaslarla kıyaslandığında), spiküle veya mikrolobüle kenar varlığı, mikrokalsifikasyon, nodül yüksekliğinin genişliğinden fazla olması, ekstratiroidal yayılmış veya patolojik lenfadenopati varlığı. Bu nodüllerde (bir ya da daha fazla şüpheli bulgünün varlığına bağlı olarak) malignite riski yaklaşık olarak %50-90'dır (Şekil 2.12).



**Şekil 2.12.** Sol lobu dolduran mikrokalsifikasyonlar içeren heterojen nodül (a), Spiküle kenarlı hipoekoik nodül (b), Transvers incelemede anterior posterior/tranvers çap oranı  $>1$  kapsül dışına taşıma eğilimi olan nodül (c), Parankim içerisinde gölgelenme şeklinde olan alan (d)

Biopsi endikasyon eşik değeri sınıf 1,2 ve 3 lezyonlar için sırası ile  $>2$  cm,  $>2$  cm ve  $\geq 1$  cm'dir.

Kişinin demografik özellikleri de örneğin hastanın yaşı, komorbid durumları, serum TSH seviyesi, ailede tiroid kanseri öyküsü varlığı, baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü de malignite riskine etki edebilir ve nodül değerlendirmesi yaparken dikkate alınmalıdır. Mevcut olan risk sınıflama sistemleri bu faktörleri dikkate almamaktadır.

### Malign nodüllerin ultrasonografi özellikleri

- **Ekojenite:** Malign tiroid nodülleri sıklıkla ultrasonografide hipoekoik ekojeniteye sahiptir. Hiperekoik ekojenite malign nodüllerin çok azında görülmektedir. Bazı kayınlarda malign nodüllerin hiçbirinde hiperekoik ekojenite tespit edilmemiştir. Buna karşılık benign tiroid nodüllerinin birçoğunun çevre normal tiroid dokusuna göre ekojenitesi daha azdır. Hipoekoik görünümün sensitivite ve spesifisitesi sırası ile %53 ve %73'tür.

- **Nodül kenar düzeni:** İnfiltratif, spiküle, ve/veya irregüler, lobüler kenar düzeni enkapsüle olmayan, invazif tiroid kanseri ile ilişkilidir. Benzer şekilde nodüllerin çevre tiroid dokusuna invazyon yapması malignansi için oldukça spesifik bir bulgudur. Şayet %50 veya daha fazla tümör tiroid kapsülü tutarsa (tiroid nodülüne %50 veya daha fazlası tiroid kapsülü geçerse) %75 doğruluk oranı ile preoperatif papiller tiroid kanserinin tiroid dışı yayılımı olarak değerlendirilebilir.
- **Nodül çevresinde halo varlığı:** Kısmi halo varlığı ya da halo olmaması malignite için bir kriter olarak rapor edilmiştir ancak sensitivite ve spesifitesi sırası ile %64 ve %61 olup yüksek değildir. Bu nedenle nodüllerin malignite sınıflaması için değerlendirmede kullanılması düşünülmemiştir.
- **Kalsifikasiyonlar:** Kalsifikasiyonlar hem benign hem de malign nodüllerde bulunabilir bu nedenle histopatoloji için sadece kısmen belirleyici bir bulgudur. Kalsifikasiyonun özelliği nodül ya da lenf nodu hakkında bilgi verebilir. Nodül solid kısmında görülen 1 mm'lik mikrokalsifikasiyonlar papiller tiroid kanserlerinde görülebilir, bazı vakalarda mikroskopik psammoma cisimciklerinin histolojik olarak varlığı ile ilişkili olabilir. Nadiren ultrasonografide ayrı bir lezyon olmaksızın görülen mikrokalsifikasiyonlar da papiller tiroid kanseri ile ilişkilidir. Bu durum sıkılıkla Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen diffüz sklerozan varyant papiller tiroid kanserlerinde görülebilir.  
Periferik veya kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasiyonu kronik, uzun süreli varolan benign tiroid nodülü göstergesidir. Fakat bazı kanserlerde dejeneratif değişiklikler ve periferik kalsifikasiyon görülebilir, bu nedenle tanışal biopsi yapılması uygun olabilir. Ancak yumuşak dokuya doğru çıkma ve kalsifikasiyonda kesinti olması maligniteyi gösterir. Kaba, dağınık kalsifikasiyonlar genellikle benign veya malign nodüllerde görülebilir. Geniş alan kalsifikasiyonları, medüller tiroid kanserinde görülebilir.
- **Nodülün içeriği:** Nodül iç yapısının uniform olması kanser tanısı için faydalı bir belirleyici değildir. Kanser olan tiroid nodülleri tamamen solid olabileceği gibi kistik komponent de içerebilir ki bunlar karışık nodüller olarak tanımlanır. Hem benign hem de malign nodüllerdeki karışık patern kistik veya hemorajik dejenerasyon ya da oto-infarktüs sonucudur. Genel olarak kistik içerik ne kadar fazla ise nodülün malign olma olasılığı o kadar azdır. Kistik içeriği >%50 olan nodüller nadiren maligndir. Süngerimsi ya da balpeteği görünümü kolloid nodüller her zaman benigndir. Kuyruklu yıldız gibi uzantısı olan parlak noktaların varlığı küçük kolloid birikimleri varlığında görülmektedir. Bu görünüm noktasal kalsifikasiyonlar olan psammoma cisimciklerinden (mikrokalsifikasiyonlar) ayırt edilmelidir. Kuyruklu yıldız bulgusu nodülün kistik kısmında görülür ki bu da her zaman benign bir lezyon ile ilişkilidir. Aksine nodülün solid kısmında kuyruklu yıldız görünümü olması benign veya malign lezyonlarla ilişkili olabilir.
- **Nodülün şekli:** Nodül normalde transvers doğrultuda büyür. Şayet bir nodül bu doğrultunun aksine büyürse (uzunluğunun genişliğinden fazla olması) daha agresif bir lezyon olduğu anlamına gelir. Uzunluğun genişlikten fazla olmasının bazı kaynlarda malignansi için spesifitesinin yüksek olduğu (%81.5 ile %96.6 arasında) rapor edilmiştir. Ön-arka çapın transvers çapa oranının (AP/T) 1'den büyük olmasının santral kanlanma, mikrokalsifikasiyon veya düzensiz sınır varlığına göre kanser tanısını daha yüksek ihtimalle gösterdiği vurgulanmaktadır. AP/T şekil varlığı diğer şüpheli US özelliklerinin herhangi biri ile kombine kullanıldığından, kombine hipoekojenite ile herhangi bir şüpheli US özelliği varlığı ile kıyaslandığında kanser tanısı koymada daha iyi olarak bulunmuştur. (Şüpheli

US özelliklerinin herhangi biri ile kombine kullanıldığında, AP/T >1 olması hipoekojeniteye göre kanser tanısı için daha anlamlı bulunmuştur.)

- **Nodül boyutu:** Daha büyük nodül boyutu ve hacmi durumunda tiroid kanseri olma olasılığı daha fazladır. 1 cm'nin üzerinde nodül varlığında her 1 cm boyut artışıında malignansi riski %15-30 artar.
- **Renkli doppler kan akımı paterni:** Nodül içinde dopler incelemeye kanlanma olması malignansi şüphesinde artma anlamına gelebilir. Renkli doppler kan akımı benign patolojileri malign olanlardan ayırt etmede güvenli olmayabilir. Bu nedenle güncel sonografik risk sınıflama sistemlerinde malignite riskini değerlendirmede yer almamaktadır. Tiroid kanserlerinde sıkılıkla nodül içi kanlanma görülmemektedir ve kanlanması artmış nodüller adenomlar veya adenomatöz yapılardır. Kanlanması artışı papiller tiroid kanserlerinden ziyade sıkılıkla medüller ve folliküler tiroid kanserlerinde görülür.

### Ultrason eşliğinde İİAB

US aynı zamanda tiroid nodülü veya lenfadenopatiye iğne biopsisi yapılması sırasında bir kılavuz olarak da kullanılabilir. Böylece İİAB işleminin tanışal değerinin artmasına yardımcı olur. Biopsi yapılacak nodüllerin özellikleri ve boyutu US ile net bir şekilde değerlendirilir. Farklı kılavuzların US özelliklerine göre İİAB önerileri nodül boyutu farklıdır.

ATA 2015 kılavuzuna göre US eşliğinde İİAB için nodül boyutu önerileri aşağıdaki gibidir:

US paterni	Tahmini Malignite riski (%)	İİAB önerilen eşik nodül boyutu
Yüksek şüpheli	>70-90	≥1 cm (ilk biopsi benign ise 1 yiliçinde tekrar edilmeli)
Orta şüpheli	10-20	≥1 cm
Düşük şüpheli	5-10	≥1.5 cm
Çok düşük şüpheli	<3	≥2 cm veya takip
Benign	<1	Biopsiye gerek yok

AACE/ACE/AME 2016 kılavuzuna göre US eşliğinde İİAB için nodül boyutu önerileri aşağıdaki gibidir:

US paterni	Tahmini Malignite riski (%)	İİAB önerilen eşik nodül boyutu
Yüksek risk	50-90	≥1 cm
Orta risk	5-15	≥2 cm
Düşük risk	<1	≥2 cm veya büyümeye olması

### Tiroid nodüllerinin takibinde

Ultrasonografi sitolojik olarak benign tiroid nodüllerinin takibinde, ilk değerlendirmede ve İİAB endikasyonlarını karşılamayan nodüllerin izlenmesinde faydalıdır. Seri US değerlendirmesinde nodül boyutunda meydana gelen küçük değişiklikler aspirasyon tekrarı gerektirmez. Nodül hacminde %50'den daha fazla artış meydana geldiğinde veya nodül boyutunda %20 büyümeye (iki ya da daha fazla boyutta en az 2 mm artış) olması anlamlıdır. Bu durumlarda hastayı tekrar

değerlendirme zorunluluğu ortaya çıkar. Buna karşılık tek başına boyut artışı malignansının atanması için zayıf bir belirteçtir. Bunun yerine ilk değerlendirmede sitolojik olarak benign olan bir tiroid nodülünde malignansı ihtimali şüpheli US bulgularının gelişimi ile daha fazla ilişkili dir. Bu durumu değerlendirmek günlük pratikte zordur. Çünkü tecrübeli kişiler yaptığında bile nodül boyut tanımlamalarında farklılıklar olabilir.

### **Nonpalpabl nodüller (insidentaloma)**

İnsidentalomalar palpe edilemeyen tiroid nodülleridir. Tiroid dışı patolojiler nedeni ile yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında tespit edilirler. Nonpalpabl tiroid nodülleri palpabl tiroid nodülleri ile benzer malignansı riskine sahiptir. Bu nedenle incidental nodüller zararsız olarak tanımlanmamalıdır. Bu hastalar mutlaka tiroid US ile değerlendirilmelidir.

### **Tiroid kanseri**

Ultrasonografi tiroid nodülleri veya yeni tespit edilen tiroid kanseri olgularında lenf nodu du rumunun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Yine tiroid kanseri olgularının takibinde rekürens tespitinde de önemlidir.

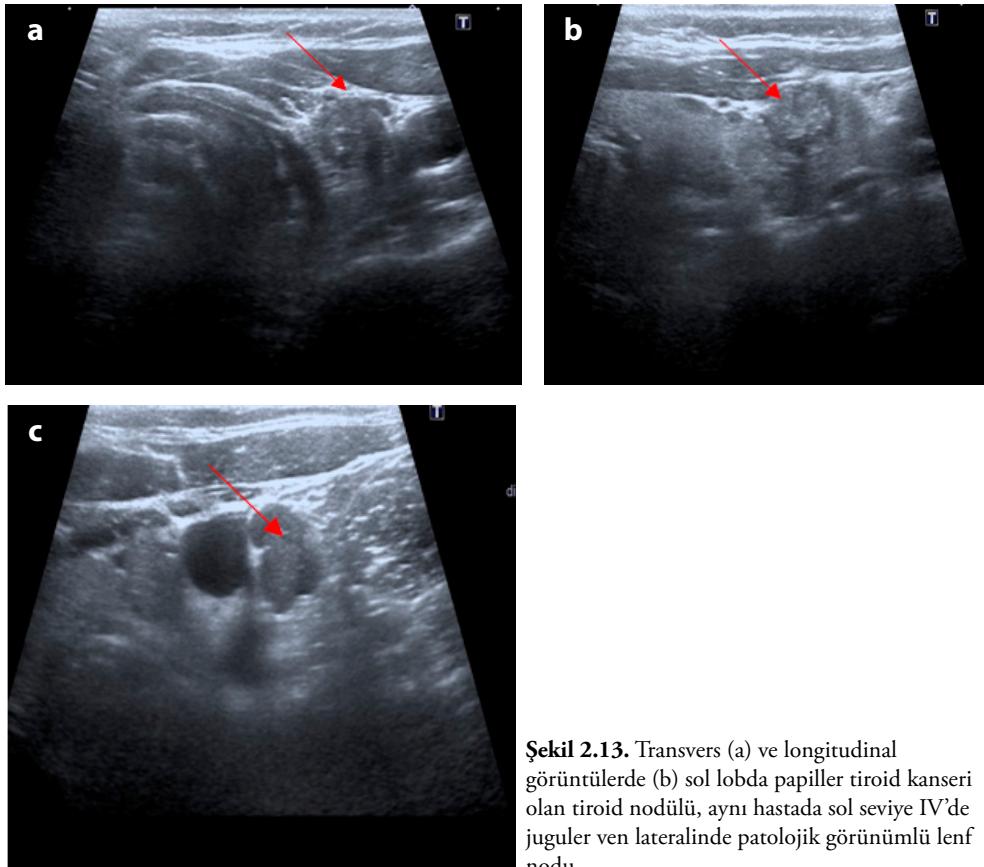
### **Lenfadenopati:**

Ultrasonografi tiroid nodülü olan bir hastada veya yeni tanı almış tiroid kanserli hastalarda servikal lenfadenopatinin tespitinde önemlidir.

**Tiroid kanseri tanısında:** Tiroid nodülü olan bir hastada şüpheli lenf nodlarının tanımlanması malignansı olasılığını artırır. US şüpheli servikal lenf nodlarından İİA sitoloji örneği almak için de kullanılmaktadır.

Servikal lenf nodlarından US eşliğinde yapılan aspirasyon biopsisi ile alınan örneklerde tiroid kanser metastazlarını inflamatuvar lenf nodlarından ayırt etmek için sitolojik ve immünolojik inceleme yapılır. Şüpheli lenf nodlarından alınan aspiratta az miktarda salin ile iğnede yıkama yapılarak elde edilen örnekte tiroglobulin bakılması tanısal anlamda faydalı olur. Lenf nodlarından yapılan aspiratlardan elde edilen yıkama sıvısında tiroglobulin seviyesinin yüksek çıkması (şüpheli medüller tiroid kanseri olan hastalarda kalsitonin seviyesinin yüksek çıkması) sitoloji negatif olsa bile metastatik tiroid kanserinin varlığı anlamına gelir. Aksine tiroid nodülünden aspirasyonla yıkama yapmak tanı açısından faydalı değildir, çünkü tiroid dokusu kanser olsun ya da olmasın tiroglobulin içerir.

**Preoperatif değerlendirme:** Biopsi ile papiller tiroid kanseri tanısı almış hastalarda tiroidektomi öncesi şüpheli lenf nodlarının belirlenmesi için preoperatif boyun ultrasonografisi yapılmalıdır. Çünkü intraoperatif lenf nodları klinik olarak cerrah tarafından görülemeyebilir. Papiller tiroid kanseri olan hastalarda preoperatif yapılan servikal US ile klinik olarak nonpalpabl metastatik lenf nodları %30 hastada tespit edilebilir. Bu durumda %40 hastada cerrahi yaklaşımının değiştiği de rapor edilmiştir (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** Transvers (a) ve longitudinal (b) görüntülerde sol lobda papiller tiroid kanseri olan tiroid nodülü, aynı hastada sol seviye IV'de juguler ven lateralinde patolojik görünümlü lenf nodu

**Rekürensin takibinde:** Cerrahi sonrası tiroid kanseri olan hastalarda rekürensin tespit edilmesinde de US gereklidir. Çünkü papiller tiroid kanserlerinde rekürensin en sık görüldüğü yerler servikal lenf nodlarıdır.

#### Lenf nodunun ultrasonografik görünümü

Lenfadenopatinin en iyi şekilde değerlendirilmesi için B mod ve doppler özelliği olan, 12-14 mHzline er problu yüksek rezolüsyonlu US cihazı ve bu konuda deneyimli bir operatöre ihtiyaç vardır. Normalde boyun bölgesinde yaklaşık 300 adet lenf nodu bulunur.

Boyun bölgesindeki lenf nodlarını tanımlarken kolaylık olması açısından 6 bölgeye ayırarak tanımlama ve haritalama yapılabilir.

**Seviye I:** Hyoid kemik üzerinde digastrik kasın anterior ve posterior bacaklarının üzerinde kalan, mandibulanın alt kenarının altında kalan bölgedeki lenf nodlarını ve submental lenf nodlarını içerir.

**Seviye II-IV'ün** anterior sınırını laringeal kompleks ve posterior sınırını sternokleidomastoid kasın posterior kenarı oluşturur. Seviye II (üst juguler bölge) üstte kafa tabanı ve spinal aksesuar sinir altta hyoid kemигe uzanır. Spinal aksesuar sinir altında kalan bölge IIA, üstünde kalan bölge ise IIB olarak tanımlanır.

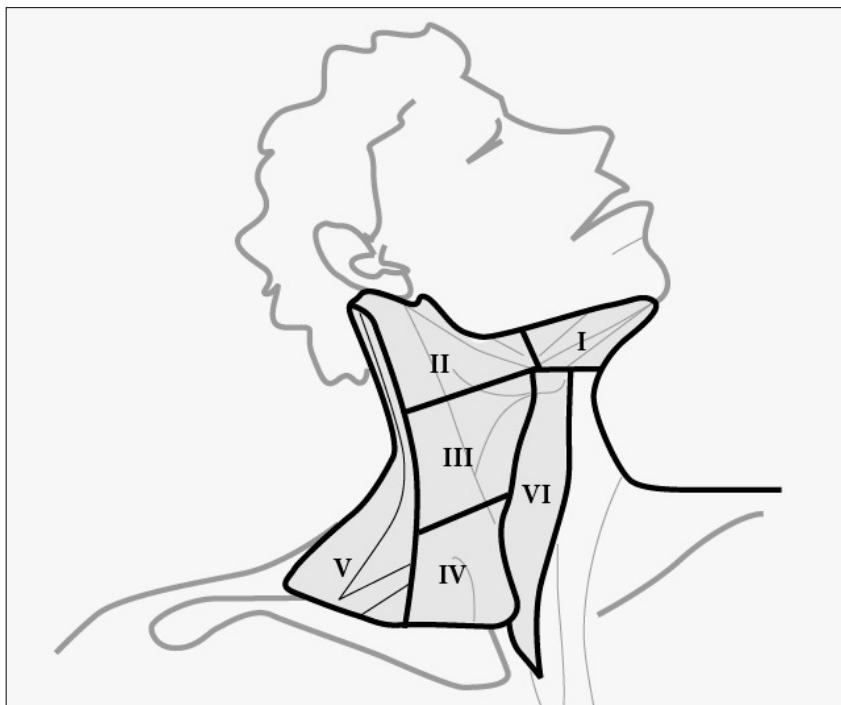
**Seviye III (orta juguler bölge):** Üstte hyoid kemikten altta krikoid kıkırdaga kadar uzanır. Seviye IV (alt jugular bölge) krikoid kıkırdaktan klavikulaya kadardır.

**Seviye V:** Önde sternokleidomastoid kası posterior kenarı ile arkada trapezius kası ön kenarı arasında kalan üçgenden oluşur. 5A krikoid kıkırdak üzeri, 5B (supraklavikular bölge) krikoid kıkırdak altında kalan bölgelerdir.

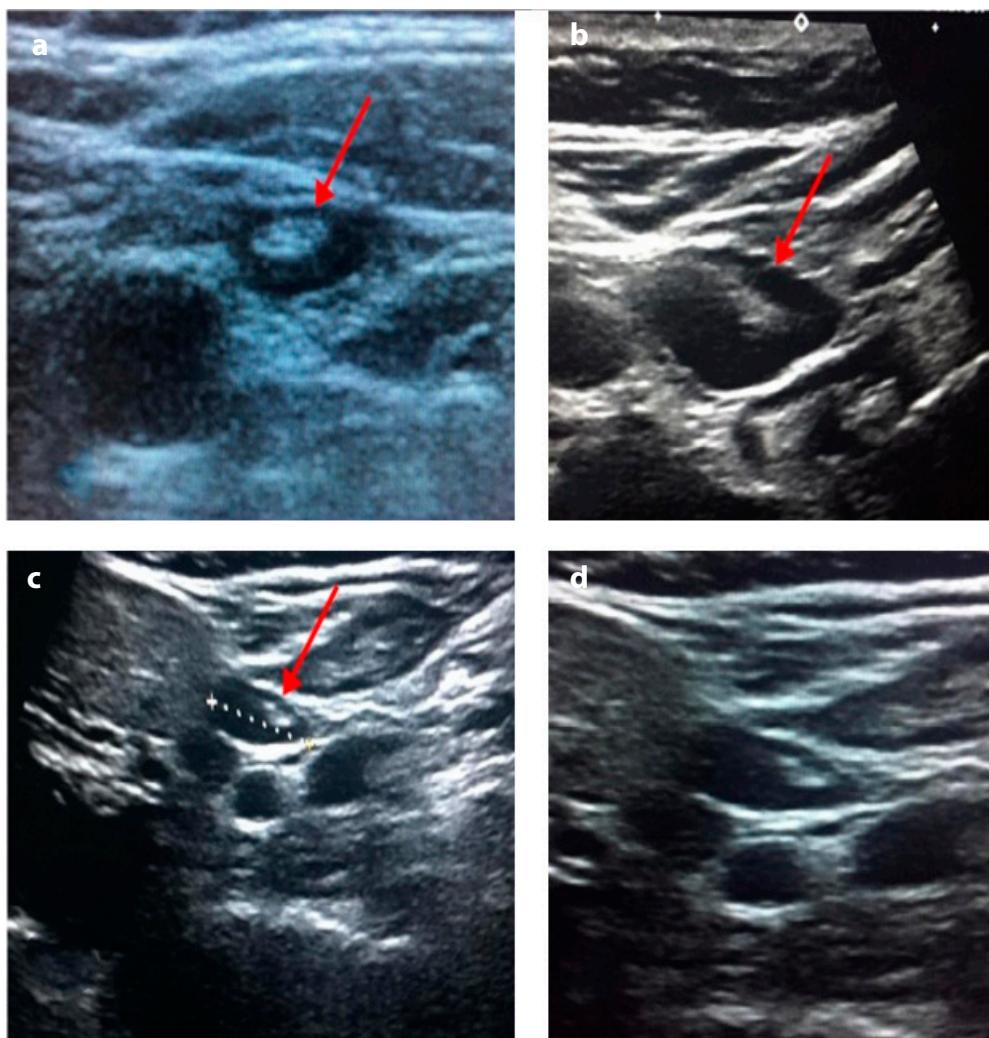
**Seviye VI (santral bölge):** 4 alt bölgenin birleşiminden meydana gelir; prelaringeal (Delphian), pratrakeal, sağ paratrakeal, sol paratrakeal. Üstte hyoid kemikten altta klavikulaya kadar olan bölgeyi içerir.

**Seviye VII** veya süperior mediastinal grup lenf nodları ATA tarafından alt santral bölge olarak değerlendirilir.

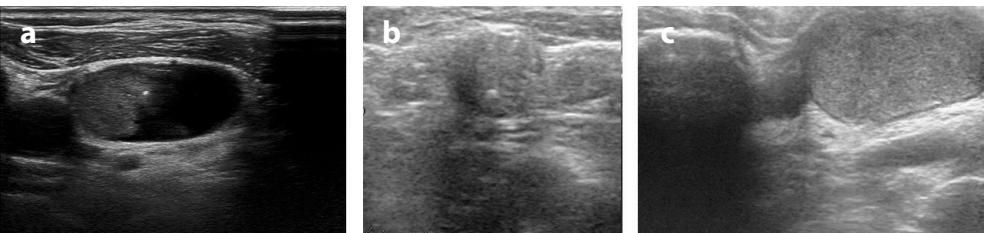
**Seviye II-V lateral, Seviye VI-VII santral** bölge olarak ifade edilir. Papiller tiroid kanserine bağlı standart lenf nodu diseksiyonu, bu bölge tutulumları nadir olduğu için, seviye I, IIB ve V'i kapsamaz.



Enfeksiyon, inflamasyon, allerji veya malignansi lenf nodlarında büyümeye neden olur. Seviye I-II lenf nodları daha çok üst solunum yolu enfeksiyonları ya da inflamasyona bağlı olarak büyür. Lenf nodu boyutuna bakarak benign veya malign ayırmayı yapmak yaniltıcı olur, ancak US özellikleri bu ayırmaya yardımcıdır. Lenf nodunun şekli, hilus çizgisi (yağ ve intranodal damarlanma nedeni ile), kalsifikasyonu, kistik dejenerasyonu ve kanlanması malignansi olasılığını değerlendirmek açısından bilinmesi gereken özelliklerdir. Benign lenf nodları ince olma eğilimindedir (kısa aksı  $<5$  mm'dır) ve oval şekillidir (fuziform olarak da adlandırılır), ekojenik bir hilusu vardır (Şekil 2.14). Aksine malign olan lenf nodları mikrokalsifikasyon veya kistik alanlar içerir, dolgun veya yuvarlak şekillidir, belirgin bir hilusu yoktur, kanlanması fazla olabilir (Şekil 2.15). Renkli dopplerde santral kanlanmadan çok periferik kanlanma paterni gösterir.



Şekil 2.14. Boyunda benign özellikli lenf nodları (oval şekilli, ekojenik hiluslu)



**Şekil 2.15.** Servikal bölgede patolojik görünümlü lenf nodları; kistik (a), sferik mikrokalsifik (b), hipoekoik görüntüsünü yitirmiş, tiroïd ekojenitesi görünümünde (c)

Lenf nodları uzun aks ve kısa aks olacak şekilde iki ölçümle değerlendirilir. Uzun aksın/kısa aksa oranı değerlendirmede önemlidir. Benign lenf nodlarında bu oran  $>2$ 'dir. Malign lenf nodları daha yuvarlak görülür ve uzun aks/kısa aks oranı  $<2$ 'dir. Bu oran için eşik değer olarak 2 kullanıldığında benign malign ayrimının %95 doğruluk oranı ile yapılabildiğini gösteren yayınlar vardır.

Lenfadenopati için malignansi açısından yüksek spesifisite ancak düşük sensitivite ile ilişkili ultrasonografik özellikler vardır. Lenf nodunun malign olduğunu gösteren minör ve majör kriterler de tanımlanmıştır.

### Majör kriterler

- \*Kistik görünüm (%100 spesifisite, %11 sensitivite)
- \*Parlak hiperekoik noktasal alanlar (%100 spesifik, %46 sensitif)
- \*Yağlı hilus olmaması
- \*Periferik kanlanma

### Minör kriterler

- \*Yuvarlak şekilli olması
- \*Hipoekogenite
- \*Hiperekoik hilus olmaması

Farklı çalışmalarında santral boyun bölgesinde yerleşim ve lenf nodunun boyutunun da anlamlı şekilde metastatik tutulum ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Lenf nodu boyutunun 7.5 mm den büyük olması en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Klinisyenler açısından en doğrusu tek bir özellikten ziyade birkaç özellik kullanılarak değerlendirme yapılmasıdır.

Diyabet ve/veya obezitesi olan yaşlı hastalarda lenf nodlarında yağlanması (lipoplastik lenfadenopati olarak da adlandırılır) lenf nodlarında büyümeye neden olabilir ve tiroid metastazını taklit edebilir. Bu durum ultrason tanısında yanılgilara neden olabilir. Adolesanlarda ve çocukların ise sıkılıkla inflamatuvar lenf nodları görülür, malign lenf nodları görülmemesi oldukça nadirdir. Bu nedenle tiroid nodülü olsa bile bu yaş grubunda lenf nodları daha konservatif olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahi yapılacak hastalarda boyun US de şüpheli görülen lenf nodlarından mutlaka İİAB ile örnek alınarak lenf nodlarının malignansi durumları doğrulanmalı ve ona göre cerrahi

planlanmalıdır. ATA 2015 kılavuzuna göre en küçük boyutu  $>8-10$  mm olan şüpheli lenf nodlarına, tedavide bir değişikliğe neden olacaksız İİAB yapılması önerilmektedir. İİAB ile lenf nodu sitolojisini değerlendirmek zordur. Bu nedenle diferansiyel tiroid kanseri metastazını saptamak için tiroglobulin ölçümü yapmak da faydalı olacaktır. İİAB ile sitolojik örnek yayıldıktan sonra 1 cc salin ile sulandırarak tiroglobulin ölçümü yapıldığında değer  $>10$  ise metastaz anlamına gelir. Kistik lenf nodlarında ise sitolojiden çok tiroglobulin yıkama tanıda faydalı olacaktır.

Ultrasonografi tiroid kanserli hastaların takibinde de önemlidir. Yine total tiroidektomi veya lobektomi sonrası tiroid yatağında veya karşı lobda görülen reküren kanserler tiroid US ile tespit edilebilir. US, tümör belirteci olarak tiroglobulin ile birlikte kullanıldığında, reküren tiroid kanseri tespitinde sensitivitede artış görülür.

Diferansiyel tiroid kanserli hastalarda boyun US ile lenf nodlarının palpabl hale gelecek kadar büyümüşe müsaade etmeden metastatik lenf nodları tanımlanabilir. Hatta bu durum negatif TVT'si olan veya düşük ya da tespit edilemeyen serum TG düzeyi olan hastalar için de geçerlidir. Papiller mikrokarsinom nedeni ile totale yakın tiroidektomi yapılan ancak I131 tedavisi almayan hastalarda da nodal metastazların tespit edilmesinde de US oldukça sensitiftir.

Önemli bir nokta, tiroid kanserli hastalarda cerrahiden sonraki ilk birkaç ayda ultrasonografi ile değerlendirme yaniltıcı olabilir. Bu dönemde boyun bölgesinde ve operasyon lojunda fazlaca malign olmayan büyümüş lenf nodları ve ödemli veya inflamatuvar postoperatif değişiklikler heterojen fokal yapılar görülebilir. Bu bulgular tümör dokusu ile karıştırılmamalıdır, bu durum postoperatif ultrasonografik değerlendirmeyi cerrahi sonrası 3. aydan sonra yapmakla önlenebilir.

Rekürensın sonografik olarak yalancı pozitif olduğu farklı durumlar da olabilir. Örneğin sütür granülomu tiroid US'da ve FDG PET'de malignansiyi taklit edebilir, bu durumu ancak US eşliğinde yapılan İİAB ile doğrulamak mümkündür.

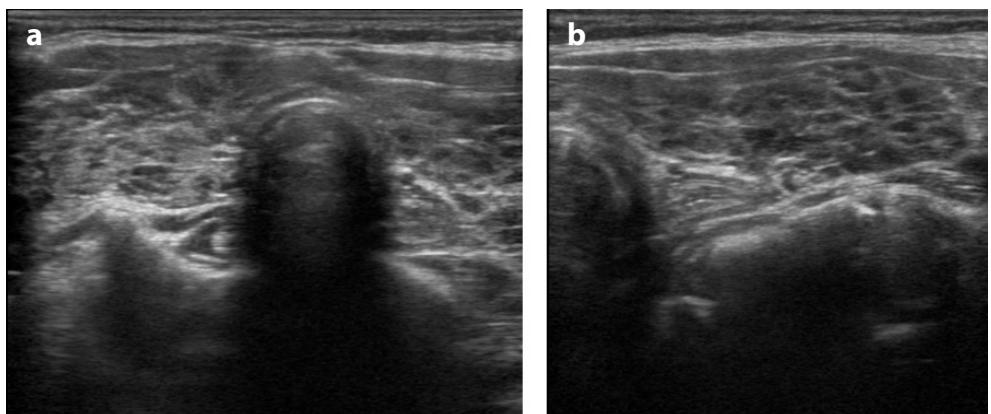
Tiroid kanseri açısından düşük riskli hastalarda rutin olarak toplum taraması yapılması maliyet etkin değildir. Küçük kanserlerin tarama ile tespit edilmesinin de tiroid kanserine bağlı surviyi değiştirmediği çalışmalarda gösterilmiştir. Tiroid kanseri açısından US taraması riskli hastalarda örneğin çocukluk döneminde boyun bölgesinde radyoterapi yapılanlarda faydalı olabilir.

Ultrasonografi tiroid bezi büyümesinin tespit edilmesi açısından da önemlidir. İyot eksikliği bulunmayan sağlıklı erişkinlerde normal bir tiroid lobunun boyutu yaklaşık olarak  $4-4.8 \times 1-1.8 \times 0.8-1.6$  cm olup her iki lob için ortalama total hacim  $8-10$  ml'dir (ortalama  $3-20$  ml). Bu normal ölçümlerin üzerinde olacak şekilde tiroid bezinin büyümesi guatr olarak kabul edilir. Tiroid bezindeki büyümeye nodüllerde olduğu gibi fizik muayeneden daha çok US ile tespit edilir. Ayrıca nodüler veya diffüz guatr bezi içerisinde palpe edilemeyen tiroid nodülleri tanımlanabilir.

### Otoimmün tiroid hastalığı

Kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda tiroid bezi diffüz olarak büyümeye ve düşük ekojeniteye sahip olma eğilimindedir. Diffüz düşük ekojenite Graves hastalığı veya diğer tiroidit formlarında da görülebilir. Hipoekojenite otoimmün tiroid hastlığı açısından bir belirteç olarak alındığında pozitif prediktif değeri %88 ve negatif prediktif değeri %95'dir.

Tiroidit ilerledikçe tiroid bezi büyür ve daha hipoekoik hale gelir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tüm bezde istmus ve piramidal lob da dahil olacak şekilde büyümeye görülür. İlerleyen dönemlerde fibröz bantlar gelişir. Parankimal kanlanmada artış görülür. Yamasal hipoekoik mikronodüler değişiklikler de eşlik eder. Mikronodüler milimetrik olup parankimden net ayırt edilemeyen hipoekoik alanlar şeklinde (Şekil 2.16), yalancı nodüller olarak tarif edilir. Mikronodüler değişikliklerin varlığı Hashimoto tiroiditi için oldukça spesiktir.



Şekil 2.16. Hashimoto tiroiditi ; tranvers görüntü (a), sol lob longitudinal görüntü(b)

Graves Hastalığı olanlarda US'de tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür, bezin anterior kenarında konveksite artışı olur, yapısında hafif kabalaşma görülür. Normal tiroid parankimine göre ekojenitede azalma saptanır. Normal tiroid parankimine göre hipoekoik ekojenitenin nedeni; artmış vasküler kan akımı, artmış selülerite ve kolloid içeriğinde azalmadır (Şekil 2.17). Hashimoto tiroiditine kıyasla bez daha az heterojendir ve hipoekojenite daha azdır. Mikronodüler görünüm ve fibrozis Hashimoto tiroiditine göre daha az tespit edilir. Radyoaktif iyot tedavisi ile ablasyon yapıldıktan sonra tedavi öncesi ile kıyaslandığında tiroidin total hacminde belirgin azalma olur, kanlanması azalır, kaba ekojenik görünüm gelişir, hiperekojenite olur. Graves hastalığı olanlarda nodül varlığında AACE ve ATA kılavuz nodül önerileri dikkate alınarak US eşliğinde İİAB yapılmalıdır.



Şekil 2.17. Graves hastalığı sol lob; tranvers görüntü (a), longitudinal görüntü(b), dopler görüntüsü (c)

## Doppler kan akımı

Doppler ile inceleme yapılması ek klinik bilgi sağlayabilir. Doppler kan akımı bakılması ile tedavi edilmemiş Graves hastalığı olan hastalarda artmış kan akımı tespit edilirken, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda düşük kan akımı söz konusudur. Graves hastalığında kanlanma paterni diffüz şekilde artmış olarak tespit edilir. Renkli doppler incelemede parankim kanlanması aşırı artış olması tiroid inferno olarak tanımlanır. Bu iki hasta grubunda da gri mod US bulguları benzerdir. Subakut tiroidit ve ağrısız tiroidit olan hastalarda Gravesli hastalardan farklı olarak normal kan akımı elde edilir. Yine Graves Hastalığı olan hastalarda antitiroid ilaç veya radyoaktif iyot tedavisi ile ötiroidi sağlandığında da US ile değerlendirmede dopler kan akımı ve tiroid volümünde azalma görülür.

## Nodüler Hashimoto tiroiditi

Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid bezinde US'de sıklıkla mikronodüler patern tespit edilir. Parankimden ayrı olarak tespit edilen nodüller de görülebilir. Nodüler Hashimoto tiroiditi olan hastalardaki nodüller sıklıkla solid ve hipoekoik olsa da US özellikleri değişkenlik gösterebilir. Doppler US'de nodüller hipervasküler, hipovasküler veya izovasküler olabilir. Hashimoto zeminde de malign tiroid nodülleri görülebilir. Diffüz Hashimoto tiroiditi olan hastalarda benign ve malign nodüllerin US özellikleri genel popülasyonda görülen US özellikleri ile benzerdir. Bu nedenle bu hasta grubunda da biopsi kararı verirken aynı US kriterleri kullanılmalıdır.

## Amiodaron ilişkili tirotoksikoz

Doppler US ile amiodaron ilişkili tirotoksikozun iki tipi arasında ayırım yapılabileceği bildirilmişdir. Altta yatan tiroid hastalığı olanlarda (nodüler guatr) kanlanma artmış şekilde tespit edilirken (tip 1 amiodaron ilişkili tirotoksikoz) altta yatan tiroid hastalığı olmayıp ilaç ilişkili tiroidite bağlı tirotoksikozu olan hastalarda kan akımı ya düşük tespit edilir ya da yoktur (tip 2 amiodaron ilişkili tirotoksikoz)

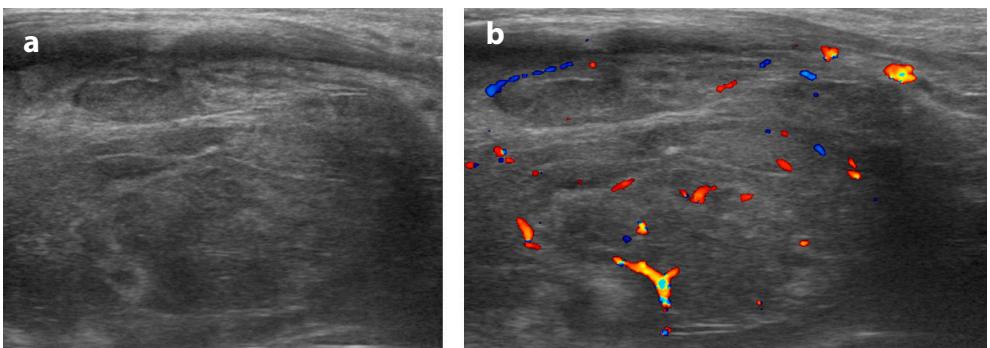
## Tiroïd lenfoması

Tiroïd lenfoması olan hastalarda US'da kronik tiroiditten ayırcı tanısı güç olan hipoekoik görünüm mevcuttur. Şüpheli lezyon içindeki eko görüntüüsüne, lezyonun sınır özelliklerine ve lezyonun arkasında kalan ekonun yoğunluğuna göre 3 tip patern mevcuttur:

**Nodüler lenfoma:** Tek tip hipoekoik patern mevcuttur. Yalancı kistik görünüm oluşturacak şekilde hipoekoik görünüm olabilir. Lenfomali doku ile lenfoma dışı doku arasındaki sınır oldukça net bir şekilde ayırt edilebilir. Lezyon sınırı lobüle şekilde düzensiz olabilir.

**Diffüz tip lenfoma:** Lenfoma içeren doku ile lenfoma dışı doku sınırı birbirinden net ayırt edilemez. Lezyon içinde ileri derecede düşük ekojenitede alanlar mevcuttur (Şekil 2.18).

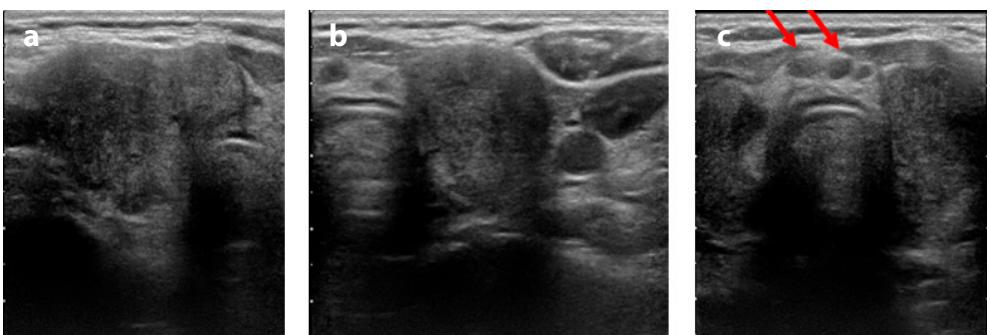
**Karışık tip lenfoma:** Çok sayıda yamasal tarzda hipoekoik lezyonlar vardır, her bir lezyonun artmış posterior ekosu mevcuttur.



**Şekil 2.18.** İleri derecede büyümüş heterojen tiroid bezi, diffüz tip lenfoma vakası gri mod ultrason (a), dopler inceleme (b)

### Subakut granülomatöz tiroidit

Her ne kadar subakut tiroidit tanısı klinik ile konulsa da US tanida yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Subakut granülomatöz tiroiditin akut tirotoksik fazında US'de büyümüş tiroid bezinde kanlanması azalmış sınırları düzensiz hipoekojenite ve heterojen alanlar tespit edilir (Şekil 2.19). Hipoekoik alanlar tiroid bezinin uzun aksı boyunca uzanabilir, bir veya her iki tiroid lobunu tutabilir. Hipoekoik alanlar yamasal olup sınırları belirgin değildir. Hipoekoik alanların dopler kanlanması çok azdır. Çevre normal tiroid parankiminin kanlanması ise normaldir. Tiroidit tablosu düzeldikçe gri mod görüntülemede zamanla normal patern yeniden elde edilir.



**Şekil 2.19.** Subakut tiroidit; hipoekoik heterojen alanlar, sağ lob (a), sol lob (b), istmus önünde reaktif lenf nodları (c)

### Riedel tiroiditi

US'de tiroid bezi büyümüştür, tiroid bezinde ya kaba hipoekoik eko yapısı ve yalancı nodül görünümlü oluşturacak şekilde fibröz saptasyonlar vardır ya da sınırları düzensiz aşırı hipoekoik tiroid bezi dışına doğru uzanım gösteren bir kitle görünümü vardır. Hipoekoik kitle görünümü karotid arterini de çevreleyen bir görüntü oluşturabilir. Hipoekoik kitle görünümünün dopler incelemede kanlanması mevcut değildir.

Tiroid dışı lezyonlar da US'de görüntülenebilir. Örneğin, paratiroid adenomları veya kistleri, subkutan lezyonlar, schwannomalar, paragangliomalar, vasküler anomaliler, brankial yarık kistleri. Özellikle paratiroid cerrahisinden önce tiroid lezyonlarının ultrason ile değerlendirilmesi cerrahi sırasında tiroidin de cerrahi girişim ihtiyacının öncesinde saptanması açısından değerlidir. Paratiroid nedeni ile opere olan hastalarda rutin preoperatif yapılan boyun US ile tiroid hastalığı tespit edilme oranı yaklaşık olarak %43'dür. Tiroid kanseri yaklaşık olarak %4.6 hastada saptanmıştır. Paratiroidektomi sırasında uygulanan total tiroidektomi ile ikinci bir operasyon gereksinimi önlenmiş olur. Eş zamanlı daha az hastada tiroid cerrahisi için sonografik olarak tespit edilen tiroid nodüllerinin İİAB ile değerlendirilmesi uygun olur. İntratiroidal paratiroid lezyonları olabileceği akılda tutulmalıdır.

### Elastosonografi

Elastosonografi (ES), malign lezyonların benign lezyonlara göre daha sert olduğu prensibine dayanılarak geliştirilmiş ve son yıllarda kullanıma girmiş invaziv olmayan bir yöntemdir. B mod US tiroid nodüllerinde mükemmel bir görüntülemeye olanak sağlar. Ancak tiroid nodüllerinde malignite tespitinde duyarlılığı düşüktür.

Elastosonografi, öncelikle meme, prostat, karaciğer gibi dokularda kullanılmışken daha sonra kullanım alanları genişlemiş ve 10 yıldan fazla bir süredir de tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında yerini almıştır. Son yıllarda endokrinoloji alanında tiroid dışında paratiroid lezyonların tanısı ve ayırıcı tanısında da kullanılmaya başlanmıştır.

Elastisite; bir dokunun, uygulanan dış bir güç ile deform olabilme ve dış güç ortadan kaldırıldığında orijinal şekil ve boyutuna gelebilme yeteneğidir. Doku deformasyonu, dokunun sertliği il ters orantılıdır. Genel olarak, yağ dokusu kolay deform olurken fibröz veya kanser dokuları yağ ve kasa göre ilk durumlarına daha geç dönerler. Diğer kanserlerde olduğu gibi tiroid kanserlerinin de benign patolojilere göre daha sert olduğu bilinmektedir. ES ile doku sertliğinin palpasyona göre çok daha objektif bir şekilde değerlendirilmesi mümkündür.

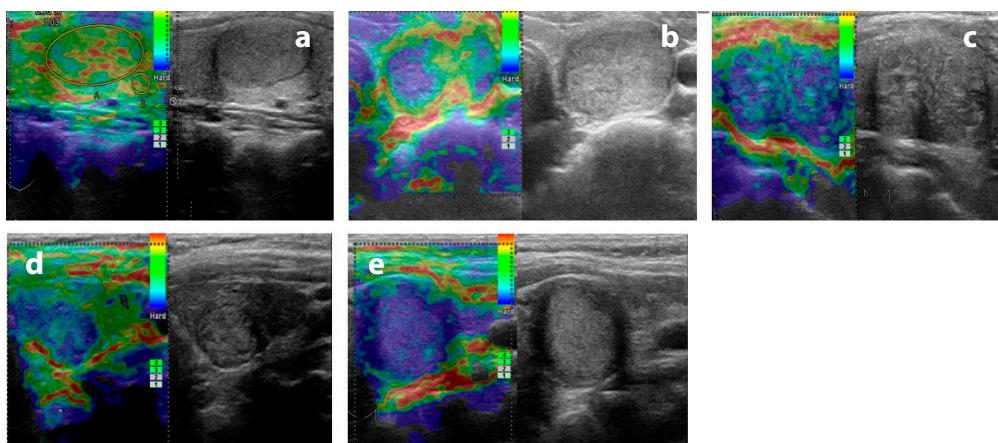
Normal tiroid dokusuna göre tiroid kanserlerinde doku sertliğinin artmasının ve elastisitesinin azalmasının bazı nedenleri vardır. Mikroskopik olarak bu durumun en az 3 nedeni olduğu belirtilmektedir: 1. Sellüleritede veya tümör epitelyal hücrelerinde artma, 2. Epitelyal olmayan tümörül hücrelerde artma (fibroblastlar, endotelyal hücreler, skuamöz metaplazi, inflamatuar hücreler), 3. Matriks yapılarında artma (kollajen, kalsifikasyon, amiloid, müsin). Bu özellikler ES'de tespit edilen doku sertliğinde artmaya neden olur. Değişik tümörlerle yapılan in vitro çalışmalarla malign lezyonlarda normal dokular ile kıyaslandığında doku sertliğinin 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Papiller tiroid kanseri tespit edilmesinde ES'nin etkin olmasının nedeni ile daha çok malign tiroid nodüllerinde görülen mikrokalsifikasyonlar ile ilişkilidir. Bu durum papiller kanserde psammoma cisimciklerine bağlıdır ve medüller tiroid kanserlerinde de çoğunlukla görülür. Psammoma cisimcikleri mikroskopik olarak görülen kalsiyum agregatlarıdır.

Mikrokalsifikasyonlar <2 mm akustik gölgelenmeye neden olmayan küçük, parlak, noktasal dansiterlerdir. Bazı mikrokalsifikasyonlar küçük olduğu için özellikle küçük ve yeni gelişen tiroid kanserlerinde B mod US'da görülmeyebilir, ancak ES'de artmış sertlik olarak bulgu verir.

Gerçek zamanlı ES'de sert objelerin uygulanan basınçta karşı komprese olmadan yer değiştirdiği, yumuşak dokuların ise kompresyon sırasında deformeli olduğu prensibinden hareket edilmektedir. İşlem sırasında prob, incelenen bölge/nodül üzerine konularak ritmik baskı uygulanır. Uygulanan baskı cihazı üzerinde 1 ile 5 arasında değişen bir skala gösterilir ve ES değerlendirme için uygun olan baskı düzeyi 3-4 olmalıdır.

ES ile elde edilen görüntüler bir renk skalarına göre sınıflandırılır ve ilgi alanındaki bölgeyi/nodülü ES skoru belirlenir. Bu renk skaları için genellikle Itoh ve ark tarafından geliştirilmiş olan skala kullanılmaktadır. Bu skalada lezyon, renklenmesine göre 1 ile 5 arasında değişen gruplardan birine dahil edilir. ES skoru olarak adlandırılan bu gruplandırma 1'den 5'e doğru gittikçe lezyonun sertliğinin arttığı anlamını taşır. Neredeyse tamamı yeşil renkte görünen lezyonlar skor 1, yeşil, sarı ve mavi şeklinde mozaik bir patern gösteren nodüller skor 2, merkez kısmı mavi, periferi yeşil olan nodüller skor 3, çevre dokuya içermeyecek şekilde neredeyse tamamı mavi olan nodüller skor 4 ve çevre dokuya birlikte tümü mavi olan nodüller skor 5 olarak sınıflandırılır (Şekil 2.20). ES skoru subjektif bir değerlendirme değildir, bu nedenle daha sayızal ve objektif bir değerlendirme için strain indeks (Sİ) kullanılabilir. Bu yöntem yine gerçek zamanlı ES cihazı kullanılarak yapılır ve incelenen lezyonun sertliğinin tiroid parankiminin sertliğine oranlanması esasına dayanır. Lezyon ve parankimdeki bölge belirlendikten sonra Sİ, US cihazında bulunan işlemci tarafından otomatik olarak hesaplanır.



**Şekil 2.20.** Nodül değerlendirmesinde elastosonografi skorları; skor 1 (a), skor 2 (b), skor 3 (c), skor 4(d), skor 5 (e)

Teknolojideki gelişmelerle birlikte ES yöntemi de geliştirilerek strain elastografiye göre daha pahalı bir elastografi teknolojisi olan Shear-wave elastografi (SWE) kullanılmıştır. Son nesil US cihazlarında bulunan bu yöntemlerin daha az kullanıcı bağımlı ve tekrarlanabilir olduğu düşünülmektedir. Dış kompresyon yerine US probleleri ile dokuya kısa süreli, yüksek güçlü akustik itici radyasyon kuvveti uygulanmaktadır. Bu kuvvetin dokuda oluşturduğu yer değiştirmelere "shear wave" adı verilir. "Shear wave" hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır ve SWE ile oluşturulan dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülmektedir. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar renk haritası, oran veya değer (m/s veya kilopascal) şeklinde belirtilebilir. Dalganın yayılma hızı genelde malign nodüllerde benign nodüllere göre daha fazladır.

Yakın zamanda geliştirilen 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) ise tek bir fokal bölge yerine multiple fokal bölgelerde daha hızlı bir şekilde mekanik vibrasyon oluşmasını sağlar. Bu şekilde silindiriğe yakın bir dalga konisi elde edilir. ES kalitatif bir metodken 2D-SWE kantitatif değerlendirme sağlar. Bu nedenle bu yöntemler tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde birbirlerini tamamlayıcı olarak kullanılabılır. ES'nin benign ve malign tiroid nodüllerinin ayrimında tanışal değeri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Az sayıda hasta ile yapılan ilk çalışmalarda sensitivite ve spesifiteleri %100'e yakın bulunsa da, bu oranların bu kadar da yüksek olmadığı hatta gri skala US bulgularına göre tanışal değerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.

Gri skala US bulguları da değerlendirmeye alındığında ES'nin tanışal değerinin arttığı saptanmıştır. Metaanalizlerde, ES sensitivitesi %79-89, spesifitesi %77-80 arasında bildirilmiştir. ES'nin sitolojik olarak indetermine veya tanışal olmayan nodüllerde de klinik karar vermede yardımcı olabileceği dair veriler vardır.

SWE'nin değerlendirildiği çalışmaların alındığı farklı meta analizlerde ise bu yöntemin sensitivitesi %84-85,9, spesifitesi %88,4-%90 olarak belirlenmiştir. B-mode US ile ES veya 2D-SWE birlikte kullanıldığında malign nodüllerin saptanmasında sensitivite ve spesifitenin artturabileceği bildirilmiştir. Gerçek zamanlı ES, SWE ve her ikisinin kullanıldığı çalışmaların alındığı bir metaanalizde ES sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %84 ve %90, SWE sensitivite ve spesifitesi ise sırasıyla %79 ve %87 bulunmuş, sensitiviteleri benzerken ES spesifitesinin anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir.

Tiroide fibrozis ve otoimmün tiroiditte olduğu gibi ciddi heterojenite olması doku sertliğinde artmaya ve yüksek ES skorlarına neden olabilir.

### Elastosonografi ve Hashimoto tiroiditi

ES, çevre tiroid dokusuna göre nodül sertliğini ölçen bir yöntemdir. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda doku sertliği değişimini ölçmek için değerlendirmede yanılıltıcı bir faktör olarak karşımıza çıkar. Bu durumlarda ES ile tiroid nodüllerinde malignite riski yanlış olarak değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalarda hafif-orta derecede heterojenite varlığı ES ölçümlerini etkilemezken, ciddi heterojenite ve fibrozisin ES skorlarını arttırdığı ve yalancı pozitif sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir.

### Kompleks tiroid nodüllerinin elastosonografi ile değerlendirilmesi

ES'nin sıvı içeriğinden dolayı kompleks tiroid nodüllerinde tanışal değeri sınırlıdır. Kistik içerik değerlendirmede yanılmalarla neden olabilir. Bu nedenle nodülün solid kısmı değerlendirilmelidir. Kompleks tiroid nodüllerinin solid veya kistik yüzdeleri değerlendirmede baz alınmalıdır. >%50 kistik komponenti olan nodüllerde yanılma olasılığı daha fazladır.

### Servikal lenf nodlarında elastosonografi:

Benign ve malign servikal lenf nodlarının ayrimında ve değerlendirmesinde SWE yardımcı gibi görünmektedir. SW hızının metastatik lenf nodlarında benign nodlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

1. Strain ve Shear wave ES incelemenin kısıtlılıkları şunlardır:
2. >%50 kistik içeriği olan kompleks tiroid nodülleri
3. Trakeaya yakın olduğu için istmusta yerleşmiş tiroid nodüllerinde ES strain skorları ve SWE hız değerleri yüksek tespit edilebilir
4. Derinde yerleşmiş tiroid nodüllerinde ve alt polde olan tiroid nodüllerinde değerlendirme kısıtlıdır
5. Kalsifiye tiroid nodülleri her iki yöntemde de karışıklığa neden olur
6. Tiroidde fibrozis ve ciddi Hashimoto tiroiditi olanların tiroid nodüllerinde her ne kadar İİAB benign olsa da ES skorları yüksek tespit edilebilir.
7. İncelenenek olan nodülün önünde başka nodül bulunması doğru sonuç alınmasını engelleyebilir.
8. Birbiri ile iç içe geçmiş konglomere nodüllerde ve 3-4 cm üzerindeki nodüllerde kullanımlı kısıtlıdır.

Ayrıca daha elastik olma eğilimindeki folliküler kanserler ve medüller tiroid kanserleri ES'nin yanlış negatif sonuç vermesine neden olan önemli faktörlerdendir.

Bütün bu nedenlerden dolayı ES, tiroid nodüllerinde preoperatif risk değerlendirmesinde faydalı olmakla birlikte rutin kullanımına girmemiştir ve henüz risk sınıflama sistemlerine dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak, hem strain ES hem de SWE tiroid nodüllerinde malignite riskini kullanım açısından B mod US özellikleri ile birlikte kullanıma uygundur. Tiroid nodüllerinde US incelemesine ek olarak kullanılabilir.

## TEMĐ Önerileri

- Ultrasonografi, tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde mümkünse her endokrinoloğun mutlaka kendisi tarafından yapılması uygun bir görüntüleme yöntemidir
- Tiroid malignitesi riski olan kişilere, fizik muayenede tiroid nodülü şüphesi ya da nodüler guatrı olan veya palpabl tiroid bezi olan tüm hastalara, diğer görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak tespit edilen nodül varlığında mutlaka US ile değerlendirme yapılmalıdır.
- Ultrason raporları malinite risk sınıflaması odaklı olmalıdır. Nodülün yeri, boyutu, şekli, sınır özelliklerini, içeriği, ekojenik paterni, kanlanma özellikleri tanımlanmalıdır. Birden fazla nodülü olan hastalarda en büyük (dominant) nodülü tanımlamaktan ziyade malignite ilişkili US özellikleri olan nodüller ayrıntılı olarak verilmelidir. Boyunda şüpheli lenf nodları olan hastalarda servikal kompartman; sayı, şekil, boyut, sınır özellikleri, içerik, ekojenite paterni, hilusun varlığı ve kanlanma özellikleri açısından ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır
- Ultrasonda şüpheli özelliklerin en az birini içeren nodüller yüksek riskli tiroid lezyonları olarak kabul edilmelidir: belirgin hipoekoik görünüm (tiroid önündeki kaslarla kıyaslandığında), spikule veya mikrolobüle kenar varlığı, mikrokalsifikasyon, nodül yüksekliğinin genişliğinden fazla olması, ekstratiroidal yayılım veya patolojik lenfadenopati varlığı.
- Biyopsi ile papiller tiroid kanseri tanısı almış hastalarda tiroidektomi öncesi şüpheli lenf nodlarının belirlenmesi için preoperatif boyun ultrasonografisi yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda lenf nodu tespit edilmesi ile cerrahi yaklaşımın şekli değişimelidir.
- Boyun bölgesindeki lenf nodlarını tanımlarken kolaylık olması açısından 6 bölgeye ayırarak tanımlama ve haritalama yapılır.
- Cerrahi yapılacak hastalarda boyun US de şüpheli görülen lenf nodlarından mutlaka İİAB ile örnek alınarak lenf nodlarının malignansı durumları doğrulanmalı ve ona göre cerrahi planlanmalıdır. İİAB ile lenf nodu sitolojisini değerlendirmek zordur. Bu nedenle diferansiyeli tiroid kanseri metastazını saptamak için tiroglobulin ölçümlü yapmak da faydalı olacaktır.
- Tiroid dışı lezyonlar da US'de görüntülenebilir. Örneğin, paratiroid adenomları veya kistleri. Özellikle paratiroid cerrahisinden önce tiroid lezyonlarının ultrason ile değerlendirilmesi cerrahi sırasında tiroidin de cerrahi girişim ihtiyacının öncesinde saptanması açısından değerlidir.
- Elastasonografi, tiroid nodüllerinde preoperatif risk değerlendirmesinde faydalı olmakla birlikte rutin kullanıma girmemiştir ve henüz risk sınıflama sistemlerine dahil edilmemiştir. Tiroid nodüllerinde malignite riskini belirlemekte kullanımı açısından B mod US özellikleri ile birlikte kullanıma uygundur.

## Kaynaklar

1. Sipos JA, Ross DS, Mulder JE. Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease. Uptodate 2022.
2. Duick DS, Levine RA, Lupo MA. Thyroid and Parathyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA. 2018; 189-225. Fourth Edition. Springer.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. Thyroid nodule management. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules – 2016 Update, Endocr Pract, 2016; 22 (Suppl 1)
4. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro and Head and Neck Radiology. Radiology. 2008;247(3):762. Epub 2008 Apr 10
5. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(12):1363
6. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology?. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(6):689.
7. Lai X, Liu M, Xia Y, et al. Hypervasularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma: Compared with papillary thyroid carcinoma. Medicine (Baltimore). 2016;95(49):e5502.

8. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134(6):946.
9. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;192(9):3590. Epub 2007 Jul 3.
10. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3668.
11. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):45. Epub 2007 Mar 7.
12. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000;10(3):251.
13. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7(4):541.
14. Çakır B. Tiroid Kanseri: Güncel Yaklaşım. Akademisyen Kitabevi, 2020, 1. Baskı.
15. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341–350.



## TİROİD SİNTİGRAFİSİ VE RADYOAKTİF İYOT UPTAKE ÖLÇÜMÜ KİLAVUZU

### Giriş

Normal tiroid dokusu foliküler hücreleri ile iyodu tutma ve tiroglobuline bağlı tiroid hormonları şeklinde depolama yeteneğine sahiptir. İyodun foliküler hücreler tarafından tutulumu tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan bir transmembran proteini sodyum-iyot simporter (NIS) tarafından Na-K ATPaz bağımlı aktif transport mekanizması ile sağlanır. Normal koşullarda NIS ekpresyonu ve aktivitesi TNF ve TGF-1 gibi sitokinler aracılığı ile TSH tarafından regüle edilir. İyodür (I-) iyotun iyonize hali olup, foliküler hücrelerin apikal membranlarından kolloid içine iyonik bir kanal yoluyla geçer, bu süreçte bir penedrin isimli protein önemli bir rol oynar. Son olarak foliküler epitel hücrelerinin apikal membranlarının luminal yüzünde iyodür iyota okside olarak, tiroglobulin moleküllerinde yer alan tirozil rezidülerine bağlanarak organifiye olur. İyotun tiroid bezinin fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerindeki ana rolü nedeniyle iyot ya da iyodür analogları tiroid görüntülemesi ve radyoaktif iyot uptake (RAIU) çalışmaları için çok uygundur. Ek olarak  $^{99m}$ Tc-sestamibi ( $^{99m}$ Tc-MIBI) ya da  $^{18}$ F-florodeoksiglukoz ( $^{18}$ F-FDG) gibi spesifik radyofarmasötikler seçilmiş vakalarda benign/malign tiroid nodüllerinin ayrimı için kullanılabilir.

NIS hedefli radyofarmasötikler ile tiroid sintigrafisi foliküler tiroid hücrelerinin fokal ya da diffüz patolojilerinin saptanması ve lokalizasyonu amacıyla kullanılabilir. Radyoaktif iyot uptake testi ise tiroid bezi içinde radyofarmasötik tutulumu ve kinetik süreçleri yansıtarak tiroid bezinin iyot metabolizmasının kuanifikasiyonunu sağlar.  $^{99m}$ Tc-sestamibi ve  $F^{18}$ -FDG ise sitolojik olarak indeterminé tiroid nodüllerinin biyolojik davranışını hakkında bilgi sağlar.

### Radyofarmasötikler

Tiroid bezi iodürü aktif olarak tutarak plasmaya göre 20:1'lik konsantrasyon gradienti oluşturur. Tiroid bezindeki fizyolojik iyot metabolizması temel alındığında,  $^{123}$ I-sodyum iyodür( $^{123}$ I-)'ün, optimal görüntü kalitesini sağlayan 159keV'lik gama ışımı nedeniyle NIS fonksiyonu ve tiroid hormon sentezi sırasında iyodür organifikasyonunun değerlendirilmesinde ideal radyofarmasötik olduğu düşünülmektedir.  $^{99m}$ Tc-sodyum perteknetat ( $^{99m}$ TcO<sub>4</sub>) iyotu farmakolojik olarak taklit ederek NIS aktivitesi ile tiroid folikül hücrelerinde konsantr edilir, ancak organifiye olmaz ve enjeksiyondan 30 dakika sonra tiroidden temizlenir.  $^{99m}$ TcO<sub>4</sub> tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan ajandır.  $^{123}$ I ile karşılaştırıldığında,  $^{99m}$ TcO<sub>4</sub>'ın nükleer tip departmanlarında günlük olarak elde edilebilmesi, daha düşük maliyetli ve daha kısa yarı ömürlü (6st'e 13st) olması gibi avantajları vardır. Ek olarak,  $^{99m}$ Tc kısa yarı ömürlü bir pür gama yayıcı olarak, tiroidi yüksek radyasyon dozuna maruz bırakmadan daha yüksek aktiviteler uygulanabilmesine olanak tanımaktadır.

Böylelikle, uygun gama enerjili fotonlarla daha yüksek sayımlarla daha kaliteli görüntüleme elde edilebilmektedir. Ancak  $^{99m}\text{TcO}_4$  sadece tiroidde iyot tutulumunu yansıtır, daha ileri metabolizmaya giremediğinden zaman içerisinde tiroidden temizlenir. Bu nedenle  $^{99m}\text{TcO}_4$  ile tiroid sintigrafisinde erken görüntüleme (radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra 30dk içinde) yapılır. Her ne kadar  $^{99m}\text{TcO}_4$  tiroidde organifiye olmasa da, vakaların çoğunda  $^{99m}\text{TcO}_4$  ile görüntüleme tiroid bozuklıklarının tanısında yeterli ve doğru bilgi sağlamaktadır. Çok nadiren tiroid nodülünün görünümü  $^{99m}\text{TcO}_4$  ve  $^{123}\text{I}$  ile yapılan tiroid sintigrafilerinde diskordan olabilir. Bu durum nodüldeki organifikasyon defektleriyle ilişkilidir,  $^{123}\text{I}$  nodülden hızla temizlenir ve “trapping only nodule” olarak adlandırılır. Her iki ajanın da tiroid bezinin görüntülemesinde avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte,  $^{123}\text{I}$ ’ün yaygın olarak elde edilememesi ve yüksek maliyeti nedeniyle halen tercih edilen ajan  $^{99m}\text{TcO}_4$  dir.  $^{123}\text{I}$  çocuklarda veya organifikasyon defektinden şüphe edilen durumlarda tercih edilebilir. Laktasyonda tercih edilen ajan kısa yarı ömürlü oluşu nedeniyle  $^{99m}\text{TcO}_4$  dir.

### Daha Nadiren Kullanılan Radyofarmasötikler

$^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi hücre membranından geçebilen bir lipofilik katyon olup, hücre içerisinde mitokondride tutulum gösterir.

$^{18}\text{F}$ -FDG’nin tiroid hücrelerinde tutulumu glukoz metabolizması ile ilişkilidir.  $^{18}\text{F}$ -FDG, transmembran glukoz transporter proteinleri (GLUT) ile hücre içine alınarak heksokinaz ile fosforilir ancak daha ileri metabolik yolklara dahil olamaz ve böylece hücre içinde hapsedilmiş olur. Dolayısıyla GLUT ve heksokinaz ekspresyonunun arttığı hücrelerde tutulumu daha yüksektir [10].

### Endikasyonlar

Tiroid sintigrafisi aşağıdaki durumlarda uygulanabilir;

1. Tiroid bezinin boyutunun ve yerleşiminin değerlendirilmesi
2. Aşikar ya da subklinik hipertiroidizm etyolojisinin araştırılması
3. Tiroidit şüphesi
4. Klinik muayene ve diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanan tiroid nodüllerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesi
5. Multinodüler guatr vakalarında İİAB gerektirecek soğuk nodüllerin araştırılması
6. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi sıcak nodüllerin değerlendirilmesi
7. İndetermine biyopsi sonucuna sahip tiroid nodüllerinin benign bir otonom nodül olup olmadığını araştırılması
8. İndetermine biyopsi sonucuna sahip hipofonksiyone tiroid nodüllerinin malignite riskinin değerlendirilmesi ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ve  $^{18}\text{F}$ -FDG)
9. Tiroid ektopileri ve konjenital hipotiroidizm değerlendirilmesi

RAIU testi aşağıdaki durumlarda uygulanabilir;

1. Hipertiroidizmin diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayrimının yapılması,
2. Perklorat kovma testi ile organifikasyon defektlerinin saptanması,
3. Hipertiroidizm nedeniye radyoaktif iyot tedavisi planlanan hastalarda doz planlaması.

## Sık Endikasyonlarda Tiroid Sintigrafisi ve RAIU Bulguları

### Hipertroidizm Etyolojisinin Araştırılması

Tiroid sintigrafisi ve RAIU testi hipertroidizm ile desktüktif tirotoksikosiz (akut ve subakut tiroidit) ve faktisiyöz tirotoksikoz ayırcı tanısı amacıyla uygulanabilir. Hipertiroidizmde tiroid sintigrafisi bulguları:

- Tiroid bezinde diffüz tarzda artmış aktivite birikimi, zemin aktivitede azalma ile birlikte tükrük bezlerinde azalmış aktivite tutulumu, Graves hastalığını düşündürür.
- Geri kalan tiroid dokusunda azalmış aktivite birikimin eşlik ettiği, tek ya da birden fazla fokal odakta artış aktivite birikimi, otonom fonksiyon gösteren tiroid nodülü/leri
- Azalmış aktivite tutulumu gösteren fokal tek ya da birden fazla alan, hipoaktif tiroid nodülü/leri

Destruktif tiroiditte, faktisiyöz tirotoksikozda ve ekzojen iyot alımı durumunda azalmış aktivite tutulumu izlenir. Amiodaron tedavisine bağlı yüksek iyot alımı durumunda, tiroid bezinde hem iyot yakalama ve organifikasyon azalmış olup, bazalde Graves veya nontoksik multinodüler guatr varlığında amiodaron kaynaklı yüksek iyot maruziyeti nedeniyle hipertiroidininoluştuğu tip I amiodaron ilişkili tirotoksikoz (AIT) ve amiodarona bağlı tiroid inflamasyonu ile giden tip II AIT'da klasik tiroid görüntüleme ajanları ( $^{99m}\text{TcO}_4$  - ve  $^{123}\text{I}$  -) ile bez görünür hale gelmez. Ancak  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ile ayırcı tanıya gidilebilir. Tip I AIT'da tiroidde  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi tutulumu korunmuşken, tip II AIT'da tiroid bezinde  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi tutulumu azalmıştır.

### Muayenede ve/veya görüntülemede saptanan nodüllerin fonksiyonel değerlendirmesi

Tiroid nodüllerine klinik değerlendirmelerde sıklıkla rastlanmakta olup, malignite potansiyeli taşıyan nodüllerin ayrimı ve ince igne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması önem taşımaktadır. Yüksek rezolüsyonlu ultrason (US), tiroid malignitelerinin değerlendirilmesinde yüksek doğruluğa sahip bir görüntüleme yöntemi olup, US için standart bir risk değerlendirme ve raporlama sistemi (TI-RADS) mevcuttur. Ancak TI-RADS kriterleri tiroid nodüllerinin fonksiyonu hakkında bilgi vermez. Sintigrafik olarak hiperfonksiyone ("sıcak") nodüllerin malignite için negatif prediktif değeri %96-99'dur. Tiroid sintigrafisi otonom fonksiyone tiroid nodüllerini gösterebilen tek yöntemdir. Her ne kadar bu nodüllerde malignite çok nadiren bulunsa da, indeterminate sitoloji (Bethesda Klas III ve IV) sıkılıkla raporlanmaktadır. Otonom fonksiyone nodüllerin önemli bir kısmında TI-RADS $\geq 4$  olduğu bildirilmiş olup, bu nodüllere gereksiz biyopsilerin önlenmesi açısından TI-RADS modeline tiroid sintigrafisinin entegre edilmesi gerekmektedir.

Diğer yandan, tiroid kanserleri çoğunlukla tiroid sintigrafisinde hipoaktif ("soğuk") izlenmekte birlikte hipoaktif nodüllerin büyük çoğunluğu (%80-90') benign olup, bu bulgunun malignite tanısı için duyarlılığı düşüktür. Dolayısıyla tiroid sintigrafisinde izlenen hipoaktif nodüllerin tiroid US ile TI-RADS risk sınıflamasına göre değerlendirilmesi önerilir.

### Indeterminate Sitoloji olan nodüllerin Fonksiyonel Değerlendirmesi

Tiroid nodüllerinde indeterminate sitoloji önemi belirsiz foliküler lezyon veya önemi belirsiz atipi (ÖBFL/ÖBA, Bethesda Klas III) ve foliküler neoplasm (Bethesda Klas IV)'ı kapsamaktadır. Malignite riski Klass III'de %10-30, Klas IV'te %25-40 arasında değişmektedir. İİAB tekrarı,

diğer radyofarmasötiklerle moleküler görüntüleme veya tanışal lobektomi yapılabilir ancak daha önce yapılmadiysa ve özellikle TSH normalin alt sınırına yakınsa ( örn:<1.5mU/L) tiroid sintigrafisi yapılması ve sadece nonfonksiyone nodülü olan hastalarda moleküler test, diğer radyofarmasötiklerle moleküler görüntüleme ve tanışal lobektomi akılç olacaktır.

<sup>99m</sup>Tc-sestamibi ve <sup>18</sup>F-FDG ile radyonüklid görüntüleme hipofonksiyone nodüllerde biyolojik davranışın ve agresifliğin değerlendirilmesini sağlar. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ve/veya <sup>18</sup>F-FDG tutan nodüllerde malignite riski yaklaşık %35'tir. Ayrıca, <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ve/veya <sup>18</sup>F-FDG tutulumu göstermeyen nodüllerde de malignite riski çok düşüktür. Dolayısıyla <sup>99m</sup>Tc-sestamibi veya <sup>18</sup>F-FDG ile tiroid görüntüleme, yüksek negatif prediktif değeri ile indetermine sitolojik sonucu olan nodüllerde ve tekrarlayan yetersiz/tanışal olmayan biyopsileri bulunan hastalarda tanıya yardımıcıdır. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ve <sup>18</sup>F-FDG ile radyonüklid görüntülemenin bir başka endikasyonu da büyük multinodüler guatrı hastalarda malignite riski bulunan nodülün veya nodüllerin saptanarak İİAB'e yol gösterici olarak kullanılmasıdır.

### Konjenital Hipotiroidinin Değerlendirilmesi

İyot eksikliği dışında konjenital hipotiroidizmin etyolojiinde 1) tiroid disgenezi 2) tiroid dis-hormonogenezi 3) hipotalamik-pituitär konjenital hipotiroidi 4) iyot yükü, maternal anti-tiroid antikorları veya gebelikte maternal anti-tiroid ilaç alımına bağlı geçici konjenital hipotiroidi yer alır. Yenidoğan taramalarında saptanan hipotiroide etyolojinin araştırılması için tiroid sintigrafisi yardımcı olur. US, tiroid bezinin varlığını ve volümünü değerlendirmede kullanılır ancak ektopik tiroid bezinin ve tiroid dishormonogenezinin tanısında tiroid sintigrafisi daha duyarlıdır.

### Hipertiroidizmin Destrukif ya da Faktisyöz Tirotoksikozdan Ayrılmında RAIU testi

Hipertiroidizmde (TDG ya da toksik uni-multinodüler guatr) RAIU değeri yükselirken destrükif ya da faktisyöz tirotoksikozda düşük saptanır. Ancak bu sonuca varabilmek için hastanın iyot içeren medikasyon maruziyeti dışlanmalıdır.

### Organifikasyon defektlerinde RAIU Testi (perklorat kovma testi)

Sodyum perklorat alımı sonrası 2. saatte RAIU değerlerinin >%10 azalması organifikasyon defekt ile uyumlu yorumlanır. Bu azalma, %90'dan fazla ise total organifikasyon defektini, %10-90 arası değerler ise parsiyel defektı düşündürür.

### Kontraendikasyonlar

Gebelik ve emzirme kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte çekim öncesinde mutlaka sorgulanmalıdır. Tiroid sintigrafisi ve uptake testinde kullanılan radyofarmasötikler plasentadan geçebilmektedir ancak tek sintigrafik inceleme ve RAIU testi ile fetusun alacağı doz gebelikte izin verilen total tüm vücut efektif radyasyon dozunun altındadır. Ancak genel prensip olarak fetusun mümkün olan en düşük radyasyon dozuna maruziyeti hedeflendiğinden, gebe hastalarda tiroid bezinin değerlendirilmesi öncelikle US ile yapılmalı, klinik olarak beklemesinde sakınca olmayan hastalarda tiroid sintigrafisi ve RAIU ölçümleri doğum sonrasına ertelenmelidir. Gebelik sırasında yapılması zorunlu ise, radyofarmasötik olarak <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> tercih edilmelidir. <sup>123</sup>I, diğer iyot radyoizotoplari ile kontamine olabileceği için gebelik durumunda kullanılması önerilmez.

Laktasyonda ise <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> verildiyse, emzirmeye 12 saat süreyle ara verilmelidir. <sup>123</sup>I, kısa yarı ömürlü bir radyonüklid olmasına rağmen, diğer iyot radyoizotoplari ile kontamine olabileceği

icin emzirmenin en az 3 hafta süreyle kesilmesi önerilmektedir. RAIU testi için verilen çok küçük dozlarda  $^{131}\text{I}$  dahil emzirmenin benzer şekilde en az 3 hafta süreyle kesilmesini gerektirmektedir. Ancak bu süre sonunda emzirmenin devam ettirilmesi mümkün olamayacağından pratik olarak tümüyle kesilmesi önerilir.

Tiroid sintigrafisi ve RAIU testi öncesinde gebelik ve emzirme sorgulanmalıdır. 2 hafta süreyle yüksek iyot alımı (1mg/gün dahil) tiroid bezinde RAI ve  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 'in tutulumunu azaltmakta veya tek seferde  $\geq 30\text{mg}$  iyot alımı günler-haftalar boyunca tiroid bezini suprese etmektedir. Tutulumu etkileyen ilaçlar ve tıpkı öncesinde kesilmesi gereken süreler tabloda verilmiştir (Tablo 3.1).  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ve  $^{18}\text{F}$ -FDG tutulumu NIS aracılı olmadığından iyot alımından etkilenmez.

**Tablo 3.1.**

İyot içeren maddeler	Kesilme süresi
Amiodaron	3-6 ay
İntravenöz kontrast ajanları	1-2 ay
İyot içeren ilaçlar ve preparatlar	4 hafta
İyot içeren antiseptikler	4 hafta
İyot solüsyonları (Lugol veya potasyum iyodür)	4-6 hafta
Yağ bazlı iyot içeren kontrast ajanları	3-6 ay
<b>Tiroid ilaçları</b>	
Levotiroksin (LT4)	4 hafta
Liotironin (LT3)	2 hafta
Anti-tiroid ilaçları (metimazol, karbimazol, PTU)	3-7 gün
Perklorat	1 hafta

## Çekim Protokolleri

Tiroid sintigrafisinde ve RAIU testinde kullanılabilen radyofarmasötikler, fiziksel özellikleri ve uygulama dozları Tablo 3.2'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.**

	$^{131}\text{I}$ -	$^{123}\text{I}$ -	$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	$^{18}\text{F}$ -FDG
Uygulama	p.o.	p.o.	i.v	i.v	i.v.
Aktivite (MBq)	0.15-0.37 (tiroid sintigrafisi için) 0.15 (RAIU testi için)	7.4-14.8 (tiroid sintigrafisi için) 3.7 (RAIU için)	74-111	185-370	200-370
Enerji ( $\gamma$ pikleri)	364	159	140	140	511
Fiziksel yarı ömür	8.06 gün	13.2st	6.04st	6.04st	110 dk
Efektif doz (mSv/MBq)	11 (tiroid sintigrafisi için)	0.2 (tiroid sintigrafisi için)	0.013	0.009	0.04 (PET/BT)

## Protokol

### Tiroïd Sintigrafisi

$^{99m}\text{TcO}_4$ 'ın intravenöz enjeksiyonunu takiben 15-20. dakikada,  $^{123}\text{I}$ -'ün enjeksiyonu sonrası 2-6. saatte ve 24. saatte konvansiyonel gama kameralarda yüksek rezolüsyonlu paralel hol kolimatör veya pinhol kolimatör ile 140keV fotopikte %15-20 enerji penceresinde matriks büyülüğu 128X128 veya 256X256 olacak şekilde 1.5-2.0 zoom faktörü ile boyun bölgesinden anterior pozisyonda görüntüleme yapılır. Ektopik tiroid dokusu araştırıldığı durumlarda mediasten de ilgi alanına girecek şekilde paralel hol kolimatör ile görüntüleme yapılır.

$^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ile sintigrafi yapılacaksa enjeksiyon sonrası 10-30. dakikada konvansiyonel gama kamerada  $^{99m}\text{TcO}_4$  ile aynı enstrümentasyon ve çekim protokolü ile görüntüleme yapılır.  $^{18}\text{F}$ -FDG ile görüntüleme yapılacaksa 50-70 dakika sonra PET kameralarda çekime başlanır. Atanüasyon düzeltme ve anatomik korelasyon için düşük doz BT kullanılarak onkolojik görüntülerde kullanılan standart protokol ile PET/BT çekimi yapılır.

### Radyoaktif iyot uptake testi

Tiroïd uptake ölçümü belli bir miktar radyoaktif iyotun sindirim sonrasında tiroid bezine ulaşan ve bezde kalan miktarının seçilmiş zaman dilimlerinde ölçümü ile hesaplanabilir. RAIU değerleri genellikle tiroid bez fonksiyonlarını yansıtır. RAIU testi 3.7 MBq  $^{123}\text{I}$  ya da 0.15 MBq  $^{131}\text{I}$  gibi düşük doz aktiviteler ile yapılabilir.  $^{123}\text{I}$  ile yapmanın bir avantajı tiroid bezinin eş zamanlı görüntülemesinin de yapılabilmesidir.

RAIU ölçümü için bir tiroid probu ve standardize boyun fantomu gereklidir. Alternatif olarak paralel-hol kolimatör ile gama kamerada da yapılabilir. Genellikle 4-6 saat ve 24. saat ölçümleri, nadiren ise 5. gün ölçümü yapılır. Tiroid bezinde aktivite kalış süresinin çoklu ölçümler ile değerlendirilmesi hipertroidizm nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi planlanacak hastalarda gereklidir.

Normal RAIU değerleri iyot alım miktarlarına göre farklılık gösterir ve bu nedenle her nükleer tip merkezi için kendi normal değerlerinin belirlenmesi gereklidir. İyot eksikliği olmayan bir bölgede %25'in üzerindeki herhangi bir değer eşlik eden hipertröidi varlığında tiroid hiperfonksiyonu ile uyumlu olarak yorumlanmalıdır. Hipertiroid hastaların küçük bir kısmında iyot turnoverinin hızlı olması nedeniyle 6-12. saatlerde en yüksek uptake değerleri izlenirken, 24. saat ve 5. gün uptake değerleri normal kalır. İleri yaşta ve toksik multinodüler guatr tanısı olan hastalarda RAIU değerleri normal olabilir. Destrukif tiroidit, ektopik tiroid dokusu varlığı, ekzojen tiroid hormon alımı ve iyot içeren medikasyon maruziyeti sonrasında ise RAIU değerleri düşük ölçülü. Fonksiyone metastatik tiroid karsinomu ve mediastinal guatr varlığında da RAIU değerleri düşük saptanabilir. Destrukif tiroiditin dinamik seyri nedeniyle RAIU ölçümleri yapılrken güncel tiroid fonksiyon testleri göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi kronik hastalıklarda RAIU değerlerinde azalma izlenirken (ötiroid hasta sendromu) renal yetmezliği olan hastalar genellikle artmış RAIU değerlerine sahiptir.

## TEMĐ Önerileri

- Her iki ajanında tiroid bezinin görüntülemesinde avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte 123I'ın yaygın olarak elde edilememesi ve yüksek maliyeti nedeniyle tiroid sintigrafisinde 99mTcO<sub>4</sub> tercih edilmelidir. 123I, çocuklarda veya organifikasyon defektinden şüphe edilen durumlarda kullanılabilir.
- Hipertiroidizm le destrüktif tirotoksikoz (akut ve subakut tiroidit) ve faktitioz tirotoksikoz ayırıcı tanısında tiroid sintigrafisi ve RAIU testi önerilmektedir.
- Otonom fonksiyone nodüllerde gereksiz biyopsilerin önlenmesi açısından TI-RADS modeline tiroid sintigrafisinin entegre edilmesi gerekmektedir.
- 99mTc-sestamibi veya 18F-FDG ile tiroid görüntüleme, yüksek negatif prediktif değeri ile indetermine sitolojik sonucu olan nodüllerde ve tekrarlayan yetersiz/tanışsal olmayan biyopsileri bulunan hastalarda taniya yardımcıdır.
- Gebelik ve laktasyon kesin kontrendikasyon olmamakla birlikte, gebe hastalarda tiroid bezinin değerlendirilmesi öncelikle US ile yapılmalı, klinik olarak beklemesinde sakınca olmayan hastalarda tiroid sintigrafisi ve RAIU ölçümleri doğum sonrasına ertelenmelidir. Gebelik sırasında yapılması zorunlu ise, radyofarmasötük olarak 99mTcO<sub>4</sub> tercih edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Baker CH, Morris JC. The sodium-iodide symporter. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2004;4:167–74.
2. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003;24:48–77.
3. Giovanella L, Ceriani L, Treglia G. Role of isotope scan, including positron emission tomography/computed tomography, in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:507–18.
4. Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, et al. Molecular imaging with (99m) Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1018–26.
5. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, Salvatori M, et al. Diagnostic performance of (99m) Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44:70–8.
6. Theissen P, Schmidt M, Ivanova T, Dietlein M, Schicha H. MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules—can it predict the dignity of the lesion? *Nuklearmedizin*. 2009;48:144–52.
7. Treglia G, Bertagna F, Sadeghi R, Verburg FA, Ceriani L, Giovanella L. Focal thyroid incidental uptake detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nuklearmedizin*. 2013;52(04):130–6.
8. Piccardo A, Puntoni M, Bertagna F, Treglia G, Foppiani L, Arecco F, et al. (18)F-FDG uptake as a prognostic variable in primary differentiated thyroid cancer incidentally detected by PET/CT: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1482–91.
9. Kusic Z, Becker DV, Saenger EL, Paras P, Gartside P, Wessler T, et al. Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med*. 1990;31:393–9.
10. Bongiovanni MPG, Ceriani L, Pusztaszteri M. Cellular and molecular basis for thyroid cancer imaging in nuclear medicine. *Clin Transl Imaging*. 2013;1:149–61.
11. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNM practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0\*. *J Nucl Med*. 2012;53:1633–51.
12. Hanscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1126–34.
13. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):423–9.
14. Patterson DA, Westcott J, Lichtenstein M, Toh HB, Gunawardana D, Better N, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36(4):356–62.
15. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teeffey SA, et al. ACR thyroid imaging, reporting

- and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587–95.
- 16. Schroder S, Marthaler B. Autonomy and malignancy of thyroid glad tumors. A critical analysis of the literature on the existence of hyperfunctioning follicular and papillary thyroid gland carcinomas. *Pathologe.* 1996;17(5):349–57.
  - 17. Lupi A, Orsolon P, Cerisara D, Deantoni Migliorati G, Vianello Dri A. “Hot” carcinoma of the thyroid. Case reports and comments on the literature. *Minerva Endocrinol.* 2002;27(1):53–7
  - 18. Schenke S, Seifert P, Zimny M, Winkens T, Binse I, Goerges R. Risk stratification of thyroid nodules using Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): the omission of thyroid scintigraphy increases the rate of falsely suspected lesions. *J Nucl Med.* 2019 Mar;60(3):342–347.
  - 19. Giovanella L, D’Aurizio F, Campenni’ A, Ruggeri RM, Baldari S, Verburg FA, et al. Searching for the most effective thyrotropin (TSH) threshold to rule-out autonomously functioning thyroid nodules in iodine deficient regions. *Endocrine.* 2016;54(3):757–61
  - 20. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol.* 2015;12:1272–9
  - 21. Ross D. Evaluation and management of thyroid nodules with indeterminate cytology. Up to date. 2018. <https://uptodate.com>. Accessed Jan 6 2019
  - 22. de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, van Engen-van Grunsven I, Hamming J, Corssmit EPM, et al. Diagnostic utility of molecular and imaging biomarkers in cytological indeterminate thyroid nodules. *Endocr Rev.* 2018;39:154–91
  - 23. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105(Suppl 4):19–23
  - 24. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(Suppl 2): 425–38.
  - 25. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital hypothyroidism: role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2017;47:135–42.
  - 26. ICRP, 2000. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. Ann. ICRP 30 (1).
  - 27. Giovanella, L., Avram, A.M., Iakovou, I. et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2514–2525.

## İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

İyot tiroid hormonlarının üretimi için esansiyel bir elementtir. Yeterli iyot alımı normal büyümeye gelişme için gereklidir. İyot eksikliği yetersiz tiroid hormonu üretimine yol açarak iyot eksikliği hastalıklarına sebep olur. İyodun fazla alınması da çeşitli rahatsızlıklara sebep olabilir.

### İyot Metabolizması

İyot, sadece iyot içeren ya da iyot ilave edilmiş besinler yoluyla oral olarak alınabilmektedir. Diyetle alınan iyodun tamamına yakını ( $>90\%$ ) mide ve duodenumdan hızlıca emilir. İyot eksikliği durumunda tiroid bezi tarafından iyot alım oranı %80'e kadar çıkarken yeterli iyot alımında bu oran %10 civarında kalmaktadır. İyodun yarı ömrü normalde 10 saat kadardır, iyot eksikliği durumlarında bu süre uzar.

Sağlıklı bir erişkinin vücudunda %70-80'i tiroid bezinde depolanmış vaziyette yaklaşık 15-20 mg iyot bulunur. Kronik iyot eksikliğinde tiroid bezindeki toplam iyot miktarı 20  $\mu\text{g}$ 'a kadar düşebilir. İyot yeterli bölgelerde erişkin tiroid bezi günlük yaklaşık 60  $\mu\text{g}$  iyot tutar. Na/I pompası tarafından plazmadakinin 25-50 katı bir gradiyente karşı iyot tiroid bezine transfer edilir. T<sub>4</sub>'ün %65, T<sub>3</sub>'ün ise %59'unu iyot oluşturmaktadır. T<sub>4</sub>'ün yarı ömrü 5-7 gün, T<sub>3</sub>'ün yarı ömrü ise 1,5-3 gündür. Plazmaya salınan iyot tiroid bezi tarafından enterohepatik sirkülasyondan tekrar tekrar geri alınarak kullanılır. Kullanılmayan iyodun fazlası ise idrarla atılır. Diyetle alınan iyodun %90'ından fazlası alındıktan sonra 24-48 saat içinde idrar yoluyla atılır. Fekal atılım ihmali edilebilecek kadar azdır. Bu nedenle üriner iyot konsantrasyonu (ÜİK) ölçümü kişilerin son 24 saat içinde aldığı iyot miktarı konusunda fikir verir.

Toplumda iyot eksikliği durumunu değerlendirmek için önerilen yöntemler, ÜİK, kanda tiroglobulin ölçümleri ve guatr sıklığıdır. Bu yöntemler birbirini tamamlayan yöntemlerdir. ÜİK son günlerde alınan iyot miktarını belirleyen hassas bir yöntemken, tiroglobulin (son hafta-aylarda) artmış tiroid aktivitesini gösterir, guatr varlığı ise çok daha uzun zamandır (aylar-yıllar) maruz kalınan iyot eksikliğini gösterir. Son zamanlarda tiroid hacmini güvenilir şekilde yansıtan tiroglobulin ölçümlerinin taramalarda kullanılabileceği söylemektedir. Ancak tiroglobulin eşik değerleri halen tartışımalıdır.

### İyot Ölçümü

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF), eski ismi ile Uluslararası İyot Eksikliği Hastalıklarını Önleme Konseyi (ICIDD) ve yeni ismi ile 'Global Iodine Network' (IGN) tarafından 2007 yılında yayınlanan kılavuzda toplumda iyot durumunu belirlemek için toplum taramalarında ÜİK ölçümü önerilmektedir. Toplum taramalarında (en az 500 kişiden oluşan topluluk için) iyot eksikliğini belirlemek için spot olarak alınan tek bir iyot

örneği o topluluğun iyot durumunu belirlemek için yeterli kabul edilmektedir. Bireysel olarak iyot eksikliğini belirlemede ise kişinin yiyeceklerle günlük farklı düzeydeki iyot alımına bağlı olarak günden güne ya da bireyin kendi içindeki değişkenlikten ötürü spot idrarda ya da 24 saatlik idrarda ÜİK kullanımı önerilmemektedir.

Bireysel iyot durumunu tespit ederken birden fazla (farklı günlerde alınan en az 10 veya daha fazla) idrar iyot örneğine ihtiyaç vardır, bu durumda kişinin iyot durumu %20 kesinlikle belirlenebilmektedir. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş iyot/kreatinin oranı bir alternatif olabilmekle birlikte yine kısıtlamaları vardır, kreatinin atılımının spot örneklerde bakılması özellikle kas kütlesi düşük olanlarda güvenilir değildir. Dolayısı ile kişilerin iyot durumunu belirlemede spot ya da 24 saatlik idrarda iyot atımının kullanılması yararlı değildir. Bu nedenle bireylerin değil toplumun iyot durumuna bakılır ve toplum genelinde iyot profilaksi yapılrken (genellikle iyotlu tuz ile), risk gurubuna mensup bireylerde (örneğin gebelerde) ayrıca iyot desteği verilir.

Bir ülkenin iyot durumunu ortaya koymak için okul çağında (OÇÇ) tarama yapmak önerilmektedir. Ulusal veri tabanı sağlamak için ortalama 1200 OÇÇ'den örnek alınması gereklidir (her kümede 40 çocuk olmak üzere 30 küme örneği sağlanmalıdır).

ÜİK ölçümüne göre yaş gruplarına göre kişilerin alması gereken iyot miktarı Tablo 4.2 ve iyot eksikliği sınıflaması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

## **Iyot Eksikliğinin Sonuçları**

### **Tiroïd bezinin iyot eksikliğine uyumu**

İyot eksikliği durumunda tiroid hormon sentezi aktif hormon olan T3 tarafına kayar ve tiroid bezinin iyot yakalama kapasitesi, iyot alımı (*uptake*), artar, böylece tiroid bezi iyodu daha ekonomik kullanır. Artmış iyot alımına serum TSH düzeylerinde yükselme eşlik edebilir. Ancak belirgin TSH yüksekliği ileri düzeylerdeki iyot eksikliklerinde beklenir. Tiroid bezi uyarılır, Tg sentez ve sekresyonu artar. İyot eksikliğine bağlı gelişen tiroid hiperplazisi ile birlikte tiroid hormon üretiminde de değişiklik olur. Kolloid içinde depolanan tiroglobulinin iyot miktarı azalır. Monoiyodotirozin (MIT) sentezi, diiyodotirozin (DIT) sentezine göre artar ve sentez T4'ten, daha aktif olan T3 tarafına kayarak MIT/DIT ve T3/T4 oranları artar. Burada iyodun daha etkin bir biçimde kullanılması hedeflenmektedir.

### **Iyot eksikliğinin tiroid bezi üzerindeki etkileri**

İyot eksikliği aynı zamanda nodüler guatra da sebep olur. İyot serbest radikallerin veya serbest oksijen radikallerinin (ROS) başlıca kaynağı olan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretimini inhibe eden bir antioksidandır. İyot eksikliğine bağlı olarak ROS ve  $H_2O_2$ 'nin fazla miktarda üretilmesi tiroid hücre büyümesi ile ilgili olan genlerde mutasyona sebep olabilir. Bu durum otonom tiroid hücresi çoğalmasını indükleyerek tiroid hormon üretimini artırabilir ve TSH düzeylerini baskular, iyot eksikliği olanlarda TSH'nın yükselmemesi de bu şekilde açıklanabilir. İyot eksikliği aynı zamanda nodül oluşumu ve sonrasında hipertiroidiye gidişi de tetikleyebilir.

İyot eksikliği aynı zamanda tiroid hormonu üretimi için substrat yeterli olmadığı için hipotiroidiye de sebep olabilir.

**Tablo 4.2.** WHO-ICCID-IGN tarafından önerilen yaşlara göre yeterli günlük iyot alım miktarları

90 µg/gün (0-59 ay)
120 µg/gün (6-12 yıl)
150 µg/gün (>12 yaş ve Yetişkin)
>250 µg/gün (Gebede ve Laktasyonda)

**Tablo 4.3.** WHO-ICCID-IGN tarafından önerilen ve taramalarda toplumda iyot miktarını belirleyen, medyan üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK)

Medyan ÜİK (µg/L)	İyot alımı (µg/gün)	İyot durumu
100-199	150-299	İdeal iyot alımı
200-299	300-449	Normalden fazla
>299	>499	Belirgin olarak fazla
<b>Okul çağında çocuklar</b>		
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta derecede iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-299	Yeterli	Uygun iyot durumu
>300	Fazla	Olası yan etkiler (artmış iyoda bağlı toksikozis, otoimmünite riskinde artış)
<b>Gebe kadınlar</b>		
<150	Yetersiz	
150-240	Yeterli	
250-499	Normalden fazla	
≥500	Fazla	
<b>Emziren kadınlar</b>		
<100	Yetersiz	
≥100	Yeterli	

### İyot fazlalığının etkileri

Son zamanlarda özellikle bağışıklık sistemini ya da olası bir radyasyon zehirlenmesinden korunmak için vitamin takviyesi amacıyla toplumun her kesiminde iyot kullanımının arttığı görülmektedir. İyot eksikliğinin olumsuz etkileri olabileceğ gibi fazla ve gereksiz iyot alınmanın da bazı olumsuz etkileri olabilir. Özellikle iyot eksikliği olanlarda yüksek dozda iyot alınmasının antikor oluşumunu tetikleyebileceği, antikor zaten pozitif olan kişilerde hipotiroidiye gidişi hızlandırabileceği bilinmektedir. Esasen dışarıdan aşırı iyot alınmanın sonuçları kişiden kişiye de değişebilmekte ve burada en önemli belirleyiciyi de intratiroidal iyot havuzu oluşturmaktadır. Örneğin intratiroidal iyot havuzu düşük olan kişilerin yüksek miktarlı iyoda maruziyeti sonucu sıklıkla geçici olan iyot toksikozu (Jod Basedow) ortaya çıkarken, intratiroidal iyot havuzu zengin bireylerde tam aksi durum olmaktadır ve aşırı iyodon tiroid hormon salınımını bloke edici etkisi nedeniyle hipotiroidi gelişebilmektedir.

## **İyot eksikliğinin klinik sonuçları**

Dünyada önlenebilir zeka geriliğinin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. İEH yeterli iyot replasmanı ile önlenebilir bir grup hastalığı kapsamaktadır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** İyot eksikliği hastalıkları

Fetus	Düşük, ölü doğum Konjenital anomaliler Artmış perinatal mortalite/morbidite Artmış bebek ölüm hızı Nörolojik/miksödemli kretenizm Psikomotor defektler
Yenidoğan	Neonatal guatr Neonatal hipotiroidizm Endemik mental retardasyon Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış
Çocuk ve adolesan	Guatr (subklinik hipotiroidizm) Mental ve fiziksel gelişme geriliği Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış
Erişkin	Guatr Hipotiroidizm Mental fonksiyon bozukluğu Erişkinlikte spontan hipertiroidi riski İyoda bağlı hipertiroidi riski Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış

## **Türkiye'deki İyot Durumunu Belirleme ve İyot Eksikliğini Önleme Çalışmaları**

### **Geçmişteki İyot Taramalarının Kısa Özeti ve Genel Bilgiler**

İyot profilaksişi için halen dünyada önerilen en etkili yöntem sofra tuzlarının iyotlanmasıdır. WHO/ICCIDD/IGN tarafından önerilen ulusal tuz iyotlama programları birkaç aşamadan oluşmaktadır. Burada tuzun iyotlanması, öncelikle hedef kitleye (gебeler, çocuklar) ularıtırlması ve ardından monitorizasyon programlarının yapılması hedeflenmekte ve önerilmektedir. Bir ülkede yeterli iyot profilaksiyi yapıldığını gösteren ve WHO-ICCIDD tarafından belirlenen kriterler aşağıda verilmiştir;

- Taranan popülasyonda medyan ÜİK en az  $100 \mu\text{g}/\text{gün}$  olmalıdır.
- ÜİK  $50 \mu\text{g}/\text{L}$  altında kalan bireyler tüm tarama popülasyonunun %20'sinden az olmalıdır.
- Evde kullanılan tuzların %95'inde en az 15 ppm ve üzerinde iyot saptanmalıdır.
- Son ülke çapındaki tarama 2 yıl içinde yapılmış olmalıdır.

Türkiye'de endemik guatr ve iyot eksikliği önemli bir halk sağlığı problemidir. T.C. Sağlık Bakanlığı Aile ve Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye Temsilciliği'nin değerli katkıları ile Erdoğan ve arkadaşları WHO/ICCID tarafından önerilen sonografik tiroid volumleri (STV) ve ÜİK ölçümleri ile endemik bölgelerde 9–11 yaş arasındaki okul çağında çocukların (OÇÇ) guatr prevalansını ve endemi etyolojisini belirleme çalışmaları gerçekleştirmiştirlerdir. Bu amaçla 1997–1998 ve 1998–1999 öğretim yıllarda 20 il merkezinde toplam 5948 OÇÇ'de, STV ve ÜİK ölçülmüştür. Tarama yapılan iller daha önce palpasyon verileri ile guatrın endemik olduğu bilinen illerimizden seçilmiştir. Bu bölgelerdeki OÇÇ'nin önemli bir kısmının tiroid volümleri WHO/ICCID tarafından aynı yaşı ve cins için önerilen sınır değerlerin üzerinde bulunmuştur. Çalışma sonucunda 20 bölge için OÇÇ'lerde guatr prevalansı %31,8 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.4). Yirmi ilimizden hiçbirinde ÜİK'ları yeterli düzey olan medyan 100 µg/L üzerinde bulunmamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** 1999 yılı Türkiye iyot taramaları (bölgelerde sonografik guatrlı Okul Çağında Çocukları (OÇÇ) yüzdesi ve medyan ve mean±SD üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK))

Bölge	Örnek Sayısı	Öngörülen Guatr Prevalansı (%)	Bulunan Guatr Prevalansı (%)	ÜİK Mean ± SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)
Ankara	303	20	25**	32±58	25,5††
Kastamonu	303	30	40***	77±134	30,5††
Bayburt	306	30	42***	33±70	16†††
Trabzon	314	30	39***	35±62	14†††
Burdur	394	20	27**	38±51	21††
Isparta	394	20	25**	55±70	28††
Konya	187	35	15*	53±49	41††
Erzincan	394	20	22**	82±89	48††
Erzurum	383	20	33***	40±55	19†††
Van	386	20	17*	59±70	37††
Diyarbakır	243	30	17*	60±59	43,5††
Malatya	151	45	45***	97±80	78†
Samsun	151	40	34***	58±12	20††
Çorum	230	30	8*	87±77	61,5†
Bolu	187	35	5*	85±90	53†
Kütahya	178	35	6*	76±65	59,5†
Bursa	385	20	7*	73±74	51,0†
Edirne	384	20	42***	93±77	78†
Aydın	394	20	56***	78±75	46,5††
Kayseri	288	25	33***	44±51	25,5††
Toplam	5954		31,8		
<b>Üriner iyot konsantrasyonları</b>		<b>Sonografik Guatr Prevalansı:</b>			
50-100 µg/l †hafif derecede İE		%5-19,9 *hafif derecede İE			
20-49 µg/l ‡orta derecede İE		%20-29,9 **orta derecede İE			
0-19 µg/l †††ciddi derecede İE		%>30 ***ciddi derecede İE			

Bir bölgede guatrı, endemik, ilan etmek için guatr prevalansının %5'in üzerinde olması gereği bildirilmektedir. Bu çalışmalar ile ülke çapında iyot eksikliğinin boyutları ortaya konmuş, bilinçli, kontrollü ve etkili bir iyot profilaksi programının zorunluluğunu gösterilmiş, aynı zamanda bu program için bilimsel-epidemiolojik temel veriler sağlanmıştır. Bu çalışmaların ardından ulusal boyutta tuzların iyotlanması hedefine geçilmiştir. Ülkemizde tüm sofra tuzlarının zorunlu olarak iyotlanması için gerekli yasal düzenlemeler Temmuz 1999'da tamamlanmış ve 2000'li yıllarda itibaren iyotlu tuz kullanımı yaygınlaştırılmıştır.

Ulusal iyotlama programı başladıkten sonra, AÇSAP Genel Müdürlüğü'nün 2002 yılında ülke çapında il merkezlerinde tamamlandığı hane halkı çalışmasında hanelerin %63,9'unda iyotlu tuz kullanıldığı gösterilmiştir.

Sofra tuzlarındaki zorunlu iyotlama ile profilaksi başladıkten 3-5 yıl sonraki iyot durumunu saptamak için ve OÇÇ'lere ulaşan iyot miktarını objektif olarak değerlendirmek, profilaksisin üretim, market, hane zincirindeki işlerliğini tekrar değerlendirmek amacıyla, 2002-2003 yıllarında, daha önce taranan 20 bölgenin ilköğretim okullarından, toplam 4128 OÇÇ'den idrar örnekleri alınarak, ÜİK'ları monitörize edilmiştir (Yayınlanmamış veri). Çalışma sonucunda 20 bölgeden ikisinde (Trabzon, Kastamonu) medyan ÜİK'larının  $100 \mu\text{g/L}$  olan yeterli düzeyin üzerine çıktıgı; yedisinde (Ankara, Samsun, Konya, İsparta, Bayburt, Bursa, Edirne) 1997-1999'daki değerlere göre anlamlı gelişme saptanmakla birlikte yeterli düzeylere erişilememeyip hafif-orta derecede iyot eksikliğinin halen devam ettiği; yedi bölgede (Aydın, Burdur, Erzurum, Kayseri, Kütahya, Bolu, Erzincan) anlamlı değişim olmadığı; dört bölgede (Çorum, Van, Diyarbakır, Malatya) ise 1997-1999 değerlerine göre anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5) (Yayınlanmamış veri).

1997 yılında, sofra tuzlarının iyolandırılması öncesi yapılan Türkiye'de okul çağı çocuklarında ürünler iyot konsantrasyonu ve tiroid hacmi kayını çalışmasının Ankara'da gerçekleştirilen kolunda, 2002 ve 2007 yıllarında aynı okullardan aynı sayıda OÇÇ alınarak yapılan çalışma sonucu, 1997'de median ÜİK  $25,5 \mu\text{g/L}$ , sonografik guatr prevalansı %25 iken, sofra tuzlarındaki iyolandırılma sonrası 2002'deki değerlerin median ÜİK için  $89,5 \mu\text{g/L}$  olduğu, sonografik guatr prevalansı %12,3'e gerilediği, 2007'de ise median ÜİK'nin  $135 \mu\text{g/L}$ 'ye çıkarken, sonografik guatr prevalansının %1,3'e gerilediği belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucu da ülkemizde sofra tuzlarının iyotlanması sonrası toplumun iyodinizasyonunun zaman içinde yeterli düzeye ulaştığını ve buna paralel olarak OÇÇ'de guatr prevalansının da azaldığını göstermiştir.

**2007 Yılı Taramalarına Ait Özет Bilgiler:** 2007 yılında Türkiye İyot Monitorizasyon (TİM) ve Türkiye Durum Belirleme (TDB) kısıtlamaları ile iki ayrı tarama gerçekleştirılmıştır. TIM Çalışması ile daha önce iyot durumu bilinen illerdeki kısıtlı sayıda OÇÇ'den, sadece idrar örnekleri alınarak (30 il merkezi/n=2280) bu il merkezlerinde ulaşılan son durumu monitörize etmek amaçlanmıştır. TDB çalışmada ise yeni bir durum belirleme yapılmış ve bu çalışmada,  $30 \times 30 = 900$  deneklik bir örneklem ile 'PPS sampling and randomization' yöntemi ile 24 il-ilçe-belde okullarından 900 idrar ve tuz örneği çalışılmıştır.

**2007 TDB sonuçları:** Tuz örneklerinin %28'inin potasyum iyodur (KI) ile, %45'inin ise potasyum iyodat (KIO<sub>3</sub>) ile iyotlandığı saptanmıştır. Çalışma tarihindeki yürürlükteki kodekse göre değerlendirildiğinde KI ile iyotlanan tuzların %55,1'inin kodekse uygun aralıktır (50-70 mg/kg)

**Tablo 4.5.** Türkiye iyot taramaları çerçevesinde 1997-1999 ve 2002 yıllarında 20 bölgede taranan okul çağının çocukların (OÇÇ) medyan uriner iyot konsantrasyonları (ÜİK) ve iyot durumundaki değişiklikler\*

Bölge	n	1997-1999		n	2002		Bölge içinde taramalar arasında fark (p<0,001) †
		ÜİK Mean ±SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)		ÜİK Mean ±SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)	
Ankara	303	32±58	25,5**	324	113±102	90*	Var, artış
Kastamonu	303	77±134	30,5**	197	111±85	111	Var, artış
Bayburt	306	33±70	16***	189	100±108	66*	Var, artış
Trabzon	314	35±62	14***	208	123±88	113	Var, artış
Burdur	394	38±51	21**	194	44±71	19***	Yok
Isparta	394	55±70	28**	201	65±66	44**	Var, artış
Konya	187	53±49	41**	202	80±58	72*	Var, artış
Erzincan	394	82±89	48**	181	60±43	50*	Yok
Erzurum	183	40±55	19***	200	43±75	18***	Yok
Van	386	59±70	37**	201	36±40	21**	Var, azalma
Diyarbakır	243	60±59	43,5**	201	44±73	19***	Var, azalma
Malatya	151	97±80	78*	193	73±67	54*	Var, azalma
Samsun	151	58±12	20**	198	104±95	93*	Var, azalma
Çorum	230	84±77	61,5*	200	58±72	29**	Var, azalma
Bolu	187	85±90	53*	199	76±66	57*	Yok
Kütahya	178	76±65	59,5*	199	75±52	68*	Yok
Bursa	385	73±74	51*	193	87±80	73*	Var, artma
Edirne	384	93±77	78*	225	107±71	99*	Var, artma
Aydın	394	78±75	46,5**	203	79±85	44**	Yok
Kayseri	288	44±51	25,5**	220	43±45	27,5**	Yok
Toplam	5954	62±78	36**	4128	76±79	53*	

\*Yayınlanmamış veri

Medyan Uriner İyot Konsantrasyonları (ÜİK): 50-100 µg/l hafif İE, \*20-49 µg/l orta İE

\*\* 0-19 µg/l ciddi, \*\*\* iyot eksikliği (İE), >100 µg/l yeterli konsantrasyon

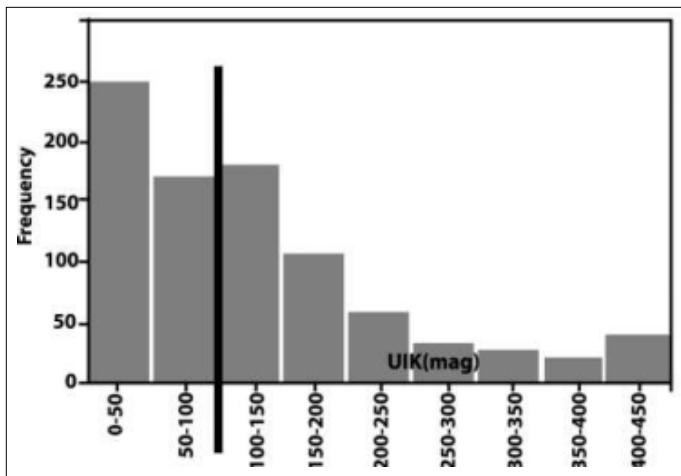
†Mann-Whitney testi

iyotlandığı, %5,9'unda kodeksten fazla (>70 mg/kg) iyot olduğu, %39'unun ise kodeksten az iyotlanmış (<50 mg/kg) ve/veya kötü saklanmış olduğu saptanmıştır. WHO-ICCID kriterlerine göre değerlendirildiğinde tuzların %60'ında 15 ppm üzerinde iyot olduğu da saptanmıştır. KIO<sub>3</sub>'lı tuzların ise; %60,6'sı kodekse uygun (25-40 mg/kg) olarak iyotlanmış, %11,3'ü kodeksten fazla (>40 mg/kg) iyotlanmış, %28,1'inin ise kodeksten az (<25 mg/kg, <15 ppm) iyotlanmış ve/veya kötü saklanmış olduğu saptanmıştır. KI veya KIO<sub>3</sub> olarak ayrılmadan bakılır ise tüm tuzların %73,5'i uygun şekilde iyotlu olarak kabul edilmiştir. İyotlanan tuzların %59,5'u kodekse uygun olarak iyotlanmış, iyotlu tuzların %9,2'si kodeksten fazla iyotlanmış, %32,3'u kodeksten az iyotlanmış ve/veya kötü saklanmış olarak bulunmuştur.

**İdrar örnekleri:** Tablo 4.7'de 900 OÇÇ için, çalışılan ÜİK dağılımı verilmiştir. Şekil 4.1'de ÜİK frekans dağılımı görülmektedir. Bu dağılıma göre grubun median ÜİK'si 107 µg/L olarak saptanmış olsa da ( $>100$  µg/L) dağılımin çan eğrisine uymadığı ve deneklerin %27,8'inin ciddi-orta derecede iyot eksikliğini yansıtır şekilde ÜİK'lerinin 50 µg/L'nin altında kaldığı dikkat çekmektedir. Ayrıca deneklerin %3'ü de 500 µg/L ÜİK ile iyot fazlalığı göstermektedir.

**Tablo 4.7.** 2007 TDB projesi çerçevesinde n=900 OÇÇ için, çalışılan ürünler iyot konsantrasyonlarının (ÜİK- µg/L'nin dağılımı)

Üriner İyot Konsantrasyonu (ÜİK)	% (Sıklık)
<20 µg/L	7,2
<50 µg/L	27,8
<100 µg/L	47
<200 µg/L	78,9
<300 µg/L	89,6
<500 µg/L	97
>300 µg/L	10,4
>500 µg/L	3



**Şekil 4.1.** ÜİK-µg/L'nin dağılımı

**Kırsal ve kentsel okulların ÜİK karşılaştırması:** Çalışmaya alınan okullar yerleşimlerine ve öğrenci popülasyonlarına göre kırsal ve kentsel okullar olarak ayrılarak ÜİK açısından karşılaştırıldığında kırsal okulların ortanca ÜİK değeri 42 µg/L bulunurken, kentsel okullarda bu ortanca rakam 147 µg/L olarak bulunmuştur. Kırsal ve kentsel kesim arasında  $p<0.001$  düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır. 2012 ve 2015 yılı için planlanan taramalar ise kaynak yetersizliği nedeniyle gerçekleştirilememiştir.

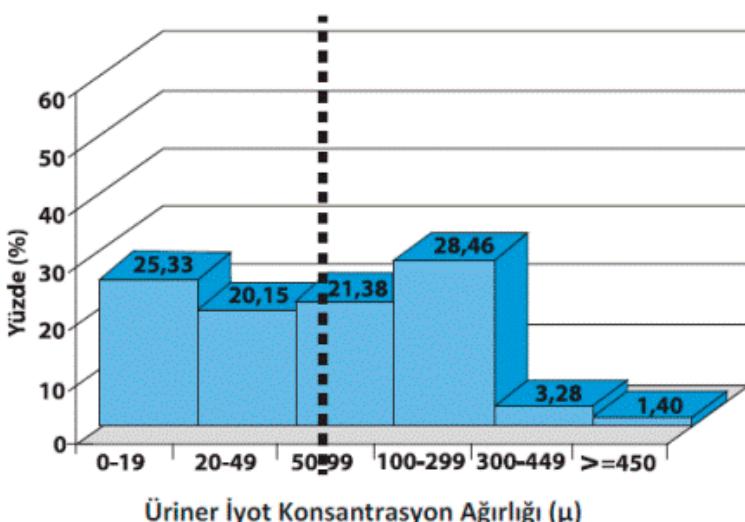
**Tuz verileri:** Genel olarak düşünüldüğünde, iyotlu tuz kullanımı %73,5 olarak saptansa da 15 ppm'den fazla iyot içeren tuzların oranı, yani profilakside kullanılabilecek iyotlu tuz kullanımı oranı %56,5 olarak bulunmuştur. İyotlu tuz kullanımının tuz endüstrisinin de verilerine uygun olarak çoğu şehir merkezlerinde (TİM verileri) oldukça yeterli olduğu düşünülmüştür.

Ancak ÜİK verileri ile de birleştirildiğinde halen köy, belde gibi küçük yerleşim yerlerinde iyotlu tuz kullanımını düşüktür ve bunun yaygınlaştırılması programın ana hedeflerinden biri olmalıdır. Potasyum iyodür özellikle ülkemiz gibi nem ve ısı farklı çok olan bölgelerde stabilitesini koruyamamakta ve bunun mutlaka bir koruyucu ile birlikte tuza eklenmesi gerekmektedir. Nitekim artık birçok ülkede programlardan çekilmiş ve yeni kodeks ile 2009 yılı itibarı ile ülkemizde de kullanımı sonlandırılmıştır. Şu an geçerli kodekste ülkemizde sofra tuzu iyotlanmasında sadece KIO<sub>3</sub> (25-40 mg/kg) kullanılmaktadır.

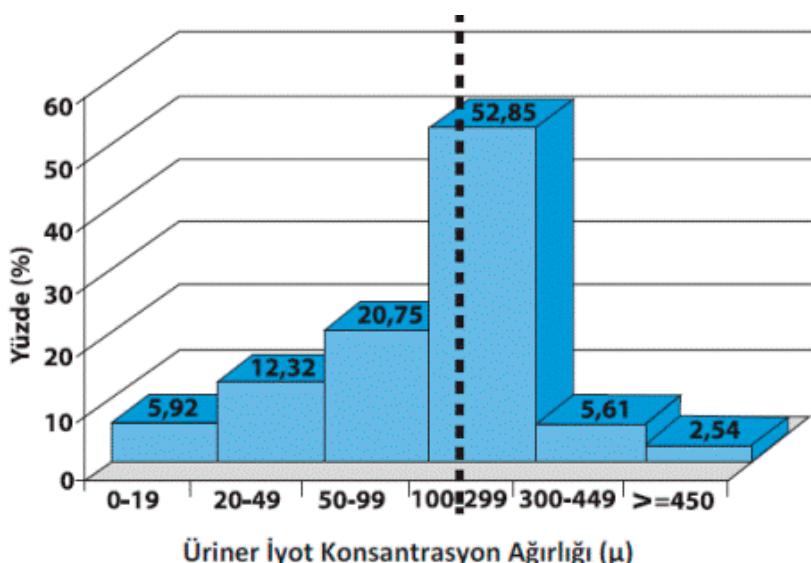
**Üriner iyot verileri:** Son medyan değerler TDB ve TİM verilerine göre 100 mg/L'nin üzerinde bulunmasına rağmen özellikle TDB verilerinde dağılım idealden uzaktır. Kentlerde durum oldukça iyi olduğuna göre bu veri küçük yerleşim birimlerinde halen iyotlu tuz kullanımının yetersiz olduğunu göstermektedir. Birçok şehir merkezinde istenilen dağılım ve medyanlar yakalanmıştır ancak 2007 yılı itibarı ile Türkiye'nin %27,8'inde ciddi-orta derecede iyot eksikliğinin devam etme olduğunu gözlemlenmektedir. Bu oranın önemli bir kesimi kırsal alandan kaynaklanmaktadır. Kırsal bölgelerde sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile problem çözülebilir gibi gözükmektedir.

Tablo 4.8'de Türkiye İyot Monitörizasyon 2007 (TIM 2007) çerçevesinde taranan, bazı illerde biliniyorsa iyotlu tuz kullanım oranları, medyan (ortanca) ÜİK'leri ve 1997 ve 2002 taramaları ile istatistik karşılaştırmalar verilmiştir. Şekil 4.2 ve 4.3, 2002 ve 2007 arasında incelenen OÇÇ'leri ÜİK'leri arasındaki anlamlı fark gözükmektedir.

Tablo 4.9'da ise bugüne değin Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye ile ortak yürütülen taramaların genel bir özeti verilmektedir. Bu tablo, Türkiye genelinde nerelerden nereye gelindiğinin iyi bir göstergesidir.



**Şekil 4.2.** 2002 Türkiye iyot taramaların dâhilinde 30 ilden taranan n=11 134. Okul çağı çocuğunun (OÇÇ) ÜİK'lerinin frekans dağılımı. Medyan 75 µg/L.



**Şekil 4.3.** TİM 2007 dâhilinde 30 ilden taranan n=2.280 okul çağı çocuğunun (OÇÇ) ÜİK'lerinin frekans dağılımı. Medyan 130 µg/L.

Yeterli iyot alımı ile guatr sıklığının azaldığını gösteren bir başka çalışma da, Emral R ve arkadaşlarının Çernobil Nükleer Santral Kazası'nın 15. yılında, kazadan etkilenen Rize bölgesi ve etkilenmeyen Beypazarı-Ankara bölgesinde yaptıkları, 1680 adolesanın incelendiği tiroid sonografisine dayalı çalışmıştır. Bu çalışmada her ne kadar esas amaç guatr sıklığı ve idrar iyot konsantrasyonunu ortaya koymak olmasa da, çalışma grubunu temsil eden Rize ilinde incelenen 970 adolesanın ortalama ÜİK'si 131 µg/L, guatr prevalansı %28,25, nodül sıklığı ise %6,28 bulunmuş, buna karşılık Beypazarı'nda yaşayan 710 adolesanın ortalama ÜİK'si 54 µg/L, guatr prevalansı %61,95, nodül sıklığı ise %4,22 çıkmıştır. İki yerleşim yeri arasında ortalama ÜİK ve guatr sıklığı açısından istatistiksel fark mevcuttur ve Rize bölgesi daha yüksek ortalama ÜİK, daha düşük guatr prevalansına sahiptir. Bu çalışma da yeterli iyot alımı ile guatr sıklığının azaldığına iyi bir örnek teşkil etmektedir.

Yine 2002-2003 yıllarında da bir başka proje ile Türkiye'de nüfusu yüksek olan ancak daha önce iyot durumu açısından uluslararası kriterlere uygun olarak değerlendirilmeyen, aralarında İstanbul, İzmir ve Antalya gibi büyük şehirlerin de bulunduğu, yaklaşık 13 milyonluk bir nüfusun yansıtan, on büyük şehir merkezinin iyot durumu, 7006 OÇÇ'nin ÜİK'leri saptanarak değerlendirilmiştir. İncelenen on ilimizin dördündünde (İstanbul, Tekirdağ, Eskişehir, Artvin) medyan ÜİK'ları 100 µg/L olan yeterli düzeyleri geçmiş ve optimum seviye olan 100 ile 200 µg/L aralığında kalmıştır. Üç bölgemizde hafif derecede iyot eksikliği saptanmış (İzmir, Yozgat, Hatay), Antalya'da orta derecede, Kahramanmaraş ve Bitlis'te ciddi derecede iyot eksikliği bulunmuştur (Tablo 4.6) (Yayımlanmamış veri).

**Tablo 4.6.** Türkiye iyot taramaları çerçevesinde 2002 ve 2003 taramaları ile 10 bölgedeki 9-11 yaş arasındaki Okul Çağında Çocukları'nın (OÇÇ) saptanan iyot durumları\*

Bölge	Planlanan Örneklem Sayısı	Taranan OÇÇ Sayısı	ÜİK Mean±SD ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	ÜİK Medyan ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )
İstanbul	1824	122	148±112	1813
Tekirdağ	383	390	129±99	107
İzmir	1823	1823	107±87	94*
Eskişehir	384	392	130±97	110
Yozgat	382	392	87±92	56*
Antalya	863	866	81±97	47**
Hatay	288	300	97±94	70*
Kahramanmaraş	384	351	31±58	19***
Artvin	285	299	174±129	150
Bitlis	381	380	31±52	19***
Toplam	6997	7006		

\*Yayınlanmamış veri

Medyan Uriner İyot Konsantrasyonları (ÜİK):

50–100  $\mu\text{g}/\text{L}$  hafif iyot eksikliği

\* 20–49  $\mu\text{g}/\text{L}$  orta derecede iyot eksikliği

\*\* 0–19  $\mu\text{g}/\text{L}$  ciddi derecede iyot eksikliği (IE)

\*\*\* >100  $\mu\text{g}/\text{L}$  yeterli konsantrasyon

### TEMĐ Önerileri

- Ülkemiz orta ciddi derecede iyot eksikliği ve endemik guatr bölgeleridir.
- Sofra tuzlarının zorunlu olarak iyotlanması ile problem şehir merkezlerinde önemli ölçüde çözülmüştür ancak problemin özellikle kırısalda devam ettiği düşünülmektedir.
- OÇÇ'ler için en yeni verimiz 2007 yılına ait olmakla birlikte özellikle kırısalda problemin süregünü göstermektedir.
- TEMĐ, ülke çapında rafine iyotlu sofra tuzu tüketimini önermektedir.
- Rafine edilmeyen, içeriği net olarak bilinmeyen veya diğer katkı maddelerinin doğal veya suni olarak eklendiği, kaya tuzu, gurme tuzları gibi tuzların kullanılmasını önermemektedir.
- TEMĐ ülke çapında halen devam eden tuz kullanımının azaltılması kampanyalarını desteklemektedir.
- Şu an için bu kampanyalar ile, tuz tüketiminde, iyot eksikliği yaratacak düzeylerde, düşüş sağlanamamıştır. Zaman içinde kampanyanın etkili olması halinde sofra tuzu içeriğindeki iyot miktarlarının artırılarak eksikliğin tekrar etmesi engellenebilir.
- İyot monitorizasyon çalışmaları 5 yılda bir tekrarlanarak devam etmelidir.

## Gebelikte Tiroid Fonksiyonları, İyot İhtiyacı, Fizyolojik Adaptasyon

Erişkin ve OÇÇ'lerde yeterli iyot profilaksisini göstermesi bakımından ÜİK 100-199 µg/L olması yeterli iken bu değer gebelerde daha yüksektir (150-249 µg/L). Gebelikte iyot ihtiyacının artmasının çeşitli sebepleri vardır. Gebelikte iyot klirensi artar. İlk trimesterden itibaren glomerüler filtrasyon hızı %50 artmaktadır; ikinci trimesterden itibaren böbrek kan akımı %75 oranında artmaktadır, böylece iyot klirensi de artmaktadır. Tiroid bezinin mutlak iyot alımı gebeliğin başlangıcından itibaren gebelerde normal kişilere göre %50 artar; ilk hafftalardan itibaren tiroid hormon üretiminde de %20-50 artış gereklidir. Tiroid hormon üretiminin artmasının asıl sebebi ise gebelik hormonu olan 'Human Koryonik Gonadotropin' (HCG) seviyelerindeki özellikle gebeliğin ilk haftalarında olan artışıdır. HCG tiroid bezini uyararak fazla hormon yapımına sebep olmaktadır. Ayrıca plasentada etkili olan ve T4 ile T3 inaktivasyonunu sağlayan iyodotironin deiyodinaz tip 3 enzimini inaktive olur. Böylece tiroid hormonlarının metabolizması hızlanmış bile olsa TSH düzeylerinde gebeliğin ilk haftalarında bir baskınlanma olur. Renal iyot klirensinin artması ve tiroid hormonu üretimindeki artma gebelikteki artmış iyot ihtiyacının temel sebebi gibi durmakla birlikte plasentada ve özellikle tiroid bezinde olmak üzere fetüste iyot birikimi (tüm gebelik boyunca sırasıyla; 15-30 µg ve 100-300 µg); plazma volümünün artmasıyla iyodun ve tiroid hormonlarının dağılım volümlerinin artması; proteine bağlı T4 ve T3 miktarında %50'ye varan bir artış diğer katkı sağlayan faktörlerdir.

## Gebelerde İyot Taramaları ve Replasmanı

Toplum taraması için gebelerde de spot idrar örneğinde ÜİK ölçümü önerilmekle birlikte bireysel olarak ölçümler konusunda tartışmalar vardır. Tek bir örneğin diyet, çevresel faktörler, iyot suplementasyonu ya da gebeliğe bağlı (klirens artımı, fazla sıvı tüketimi gibi) faktörlerden etkilenmesi bekleneneğinden birden fazla örnek alınmanın gerekli olduğu söylemektedir.

WHO/ICCIDD/IGN'nin 2007'deki en son raporuna göre iyot replasmani için gebelerde de en etkili yol olarak tuzların iyotlanması bildirilmiştir. İlave iyot destegine ancak tuzların iyotlanması başarısız olursa ihtiyaç duyulacağı belirtilmektedir. Bu noktada önemli olan gebenin içinde bulunduğu toplumun 'iyot yeterli' bir toplum olup olmadığıdır. WHO/ICCIDD/IGN raporuna göre gebenin yaşadığı toplum iyot yeterli bir toplum ise teorik olarak kişinin iyot depoları gebelik boyunca yeterli olacağından ilave iyot destegine ihtiyaç duyulmaz. Ancak dünyanın farklı ülkelerinde uygulama biraz daha farklıdır. Örneğin; Amerikan toplumu iyot yeterli bir toplum olmasına rağmen Amerikan Tiroid Birliği (ATA) hem bir önceki hem de bu yıl içinde yayınlanan kılavuzlarında tüm gebelerin ilave iyot desteği almalarını önermektedir. Yine, Avrupa Tiroid Birliği (ETA) 2014 kılavuzunda gebeler için 150 µg/gün iyot desteği önermektedir. Endokrin Topluluğu (Endocrine Society) ise, hem 2007 hem de 2012 kılavuzunda ilave iyot desteği önermemektedir. Bizim ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalar son zamanlara kadar sınırlı sayıda ve sınırlı gebe ile olsa da son yıllarda sevindirici bir biçimde bu çalışmaların sayısında artış izlenmektedir. Yakın zamana kadar sınırlı sayıda gebe ile Türkiye'nin farklı bölgelerinden yapılan çalışmalarda median ÜİK 77,4-149-7 µg/L arasında değişirken taranan gebelerin %49,6 ile %90'ında iyot eksikliği gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan, daha önceden iyot yeterli bölge olarak gösterilen Trabzon'da 864 gebede yapılan taramada, gebeler arasında iyorlu tuz kullanım oranı %90,7 olmasına rağmen median ÜİK 102 µg/L olarak bulunmuş, yine daha önceden iyot

yeterli bölge olduğu gösterilen İstanbul'da 3543 gebede yapılan bir çalışmada median ÜİK 77 µg/L olmuş ve gebelerin %90'ında iyot yetersiz olarak bulunmuştur. Aynı şekilde Ankara'da 372 gebede yapılan çalışmada birinci trimesterde %76, ikinci trimesterde %82 ve üçüncü trimesterde %91 gebede iyot eksikliği olduğu ortaya konmuştur. Bu da göstermektedir ki ülkemizin birçok bölgesi iyot yeterli olmasına rağmen gebelerde hala ciddi oranda iyot eksikliği mevcuttur. Gebelerin yeterli iyot desteği aldiginden emin olunması gereklidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ülkemizde gebelerde ilave iyot desteği verilmesini önermektedir.

## Sonuçlar

Son 10–15 yıl içerisinde iyot profilaksi programında ciddi yol alınmıştır; 2007 yılına kadar alınan yol hiç de azımsanamayacak düzeydedir. Bu tarihte çoğu il merkezinde problem çözülmüş gözükmemektedir. Az sayıda il merkezinde problem sürmektedir. Ancak kırsal alanda durum farklıdır, sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile kırsalda da problem çözülecek gibi görülmektedir. İki bin on iki yılı verileri 2007–2012 arasında özellikle kırsalda ne kadar yol alınıldığı konusunda son derecede önemlidir.

Gebe ve laktasyondaki kadınlar için verilerimiz her geçen gün artmaktadır. Elimizdeki mevcut veriler, gebelik ve laktasyonda artan iyot gereksinimi düşünüldüğünde sadece iyotlu tuz ile bunun karşılanmadığını göstermektedir. O halde bu risk grubunun günde 100-150 µg iyot desteği, gebede tuzun kısıtlandığı durumlarda ise 200-250 mcg/gün iyot desteği alması gereklidir. Bu konuda taramaların devam etmesi de mutlaka gereklidir.

Özellikle büyük şehirler için iyotlu tuz dışındaki kaynaklardan da iyot alımı söz konusudur. Yüksek değerlere (%2-3) dikkat edilmeli, ancak bunun profilaksiye engel teşkil etmemesine de önem verilmelidir. Özellikle İstanbul gibi, medyanların 200 µg/L civarına yaklaştığı bölgelerde besin zenginleştirmede kullanılan iyoda dikkat edilmeli ve gereksiz iyot suplementasyonu yapılmamalıdır.

Sürekliliğin sağlanması son derecede önemlidir. Unutulmamalıdır ki bulduğumuz coğrafyada doğada iyot eksikliği devam etmektedir ve profilaksi bırakıldığı anda yıllar içerisinde başladığımız yere doneceğimiz açıktır.

Ülkemizde gebelikte izole hipotiroidizm varlığında iyot eksikliği düşünülmeli ve öncellikle iyot desteği verilmelidir.

## TEMĐ Önerileri

- Son 10 yıl içerisinde ciddi yol alınsa da, ülkemizde halen hafif-orta derecede, kırsalda bazı bilgelerde ise ciddi-orta derecede iyot eksikliği sürmektedir.
- Sadece iyotlu tuz kullanımının arttırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile çocuk ve yetişkinler için sorun çözülebilir.
- Gebe ve laktasyondaki kadınlar iyot eksikliği için özel bir risk grubu oluşturmaktadır.
- Gebelerin izin verilen iyotlu tuz tüketimine ve yaşadığı bölgeye göre, ÜİK tayini yapılmaksızın, günde 100-300 µg iyot desteği alması gereklidir.
- Bu destek multivitaminlerle, folik asit ile kombine preperatlarla veya sadece K1 içeren tabletlerle verilebilir.
- Desteğe gebelik planlandığında başlanıp, gebelik dönemi ve laktasyon tamamlanıncaya kadar devam edilmelidir.
- Ülkemizde gebelikte izole hipotiroidizm varlığında iyot eksikliği düşünülmeli ve öncellikle iyot desteği verilmelidir.

## Kaynaklar

1. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CD: Iodine-deficiency disorders. Lancet 2008; 372: 1251-1262.
2. Miot F, Dupuy C, Dumont J, Rousset B: Thyroid hormone synthesis and secretion/ Chapter 2/www.thyroidmanager.com
3. WHO, UNICEF&ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers. Geneva, WHO, 2007.
4. Zimmermann MB, Andersson M. Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. Eur J Endocrinol 2021; 185: R13–R21
5. Pearce EN, Caldwell KL: Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. Am J Clin Nutr 2016; 104(Suppl): 898S-901S
6. König F, Andersson M, Hertz K, Aeberli I & Zimmermann MB. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-h samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. Journal of Nutrition 2011 141 2049–2054. (<https://doi.org/10.3945/jn.111.144071>)
7. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocrine Reviews 2009; 30: 376–408. (<https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>)
8. Eastman CJ, Zimmermann MB: The iodine deficiency disorders/Chapter 20/www.thyroidmanager.com
9. Zhou Q, Xue S, Zhang L and Chen G. Trace elements and the thyroid. Front Endocrinol 2022; 13: 904889
10. Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodinization. J Endocrinol Invest 2002; 25: 224–228.
11. Erdogan MF, Demir O, Emral R, Kamel AN, Erdogan G. More than a decade of iodine prophylaxis is needed to eradicate goiter among school age children in a moderately iodine-deficient region. Thyroid 2009; 19(3)
12. Erdogan MF, Ağbahtı K, Altınsu T, et al. Current iodine status in Turkey. J Endocrinol Invest 2009; 32, 617–622.
13. Emral R, Baştemir M, Güllü S, Erdogan G. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population. Eur J Endocrinol 2003;148(5):497-503
14. Aboul-Khair SA, Crooks J, Turnbull AC, Hyten FE: The physiological changes in hyroid function during pregnancy. Clin Sci 1964; 27: 195-207
15. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331: 1071-1078
16. Andersen SL: Iodine status in pregnant and breastfeeding women: a Danish regional investigation. Dan Med J 2015; 62:B5074
17. Andersen SL, Laurberg P: Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. Eur Thyroid J 2016; 5: 35-43
18. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RB, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. Thyroid DOI: 10.1089/thy.2016.0457

19. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell MI, Pearce E, Robbins J, Rovet JF: Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: a recommendation of the American THYROID Association. *Thyroid* 2006; 16: 949–951.
20. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydzyk A, Negro R, Vaidya B: 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76–94.
21. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:S1–S47.
22. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–25657.
23. Mocan MZ, Erem C, Telatar M, et al.: Urinary iodine levels in pregnant women with and without goiter in the Eastern Black Sea part of Turkey. *Trace Elem Electrolyte* 1995; 12: 195–197.
24. Egri M, Ercan C, Karaoglu L: Iodine deficiency in pregnant women in Eastern Turkey (Malatya Province): 7 years after the introduction of mandatory table salt iodization. *Public Health Nutr* 2008; 12: 849–852.
25. Kışlal F, Çetinkaya S, Dilmen U, et al.: Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T<sub>4</sub> levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Intern* 2010; 52: 762–768.
26. Köksal E, Pekcan G: Urinary iodine excretion in pregnant women and their outcome. *Micronutrient Forum*, 16–18 April 2007. İstanbul: Abstract Book. [http://www.micronutrientforum.org/meeting2007/MN%20Forum%20Program%20Part%20II\\_Abstracts.pdf](http://www.micronutrientforum.org/meeting2007/MN%20Forum%20Program%20Part%20II_Abstracts.pdf)
27. Çetinkaya K, İnceç M, Çetinkaya S, et al.: Iodine deficiency in pregnancy and in women of reproductive age in Erzurum. *Turk J Med Sci* 2012; 42: 675–680.
28. Kut A, Gursoy A, Şenbayram S, et al.: Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 461–464.
29. Kutlu AO, Kara C: Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 615–620.
30. Anaforoğlu İ, Algün E, İnceçayır Ö, Topbaş M, Erdoğan MF: Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation. *Br J Nutr* 2016; 14: 405–410.
31. Oral E, Aydogan Matthyk B, Aydogan BI, Acikgoz AS, Erenel H, Celik Acioglu H, Anuk Ilhan G, Dane B, Ozel A, Tandogan B, Cakar E, Isci H, Kayan B, Aslan H, Ekiz A, Sancak S, Celik A, Yoldemir T, Uzun O, Erdogan MF: Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 188–92.
32. Köse Aktaş A, Gökçay Canpolat A, Aydin Ü, Yilmaz H, Aydogan BI, Erkenekli K, Koç G, Aral Y, Erdogan MF: Intensifying Iodine Deficiency Throughout Trimesters of Pregnancy in a Borderline Iodine-Sufficient Urban Area, Ankara, Turkey. *Biol Trace Elel Res*. 2022 Jun;200(6):2667-2672. doi: 10.1007/s12011-021-02903-y. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468925.



## İYOT DIŞI ESER ELEMENTLER, VİTAMİNLER VE TİROID

Mikro besin düzeyleri ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır. Dünya nüfusunun üçte birinde en az bir mikro besin eksikliğinin olduğu, en sık demir, iyot, çinko, vitamin A ve folik asit eksikliğinin görüldüğü ve genellikle çoklu eksikliklerin bir arada olduğu bildirilmiştir. Mikro besin eksikliklerinin, oksidatif streste artış, bağışıklık sisteminde bozulma, nörolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve tümörler ile ilişkili olabildiği, gebelik ve çocukluk çağında büyümeye ve gelişmeye geriliğine sebep olduğu, erişkinlerde sıkılıkla görülen halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi gibi özgül olmayan belirtilere neden olduğu bilinmektedir. Tiroid bezinin doğru biçimde çalışabilmesi ve tiroid hastalıklarının ortaya çıkmasından dolayı yirmiden fazla mikro besin düzeyinin normal olması gerekmektedir.

Tiroid hastalıklarına özellikle otoimmün tiroid hastalıklarına eşlik eden otoimmün gastrit, çölyak hastlığı gibi emilim bozukluğuna sebep olabilecek hastalıkların varlığı mikro besin eksikliklerinin ortayamasına neden olabilirken, bu hastalıklara bağlı gelişen mikro besin eksiklikleri tiroid hastalıklarını tetikleyebilmekte veya varolana ağırlaştırmaktadır. Demir, folik asit, vitamin B12, vitamin D, çinko ve magnezyum eksiklikleri tiroid hastalıkları olanlarda sık tespit edilmektedir. Bu bölümde tiroid hastalıkları ile en sık görülen mikro besin eksikliklerinin ilişkileri incelenmiştir.

### Demir

Demir vücutta oksijenin taşınması ve kullanımı, oksidatif fosforilasyon, DNA ve ATP sentezi, redoks reaksiyonları ve elektron transferi başta olmak üzere pek çok fizyolojik süreçte yer alan en önemli mikro besinlerden biridir. İnsan genomunun %2'sinin sentezlediği proteinler demir bağlayıcıdır ve tüm enzimlerin %6-7 kadarı demir bağlı olarak işlev görür. Sağlıklı erişkinlerde demir düzeyi sıkı biçimde kontrol edilir. Demir düzeyi proksimal ince bağırsaktan alının düzenlenmesiyle ayarlanır, hipoksi ve demir eksikliği durumunda emilim artar. Demir eksikliği oksijen transportunda bozulmaya, demir içeren enzim düzeylerinde azalmaya neden olur. Hiper adrenerjik duruma yol açtığı, termoregülasyonda, yağ metabolizmasında, mikrobiomda, kortizol, dopamin, serotonin sentezi ve salımında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir. İmmün disfonksiyon yaptığını, epigenetik değişikliklere sebep olduğunu kimyasal bozuculara hassasiyeti artırdığını bildiren yayınlar mevcuttur. Demir eksikliği en sık görülen anemi sebebidir. Tiroid fonksiyonlarının uygun biçimde sürdürülebilmesi ancak normal demir seviyeleriyle mümkün değildir. Tiroid ve demir ilişkisinin incelendiği hayvan deneylerinde demir eksikliğinin TSH'ın soğuğa olan yanıtını kıntıtlığından etkilenmesi ve 5' deiyodinaz aktivitesini bozduğu görülmüştür. Tiroid fonksiyonları ve hastalıkları ile demir arasındaki ilişkiye inceleyen pek çok insan çalışması mevcuttur. Demir eksikliğinin varlığında kansızlık olsun veya olmasın, tiroid fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Tiroid hormon sentezinin ana basamaklarında yer alan TPO enziminin hem bağlı olması sebebiyle demir eksikliğinin tiroid hormon sentezini baskılayabildiği, TSH'ın TRH'ya yanıtını

azalttığı, iyot organifikasyonunu bozduğu, periferde T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünü azalttığı, tiroid hormon aksının santral regülasyonunu bozarak fonksiyonel hipotiroidizm yapabildiği görülmüşdür. T<sub>3</sub>'ün hepatik nükleer reseptörlerle bağlanmasını bozduğu da bilinmektedir. Tiroid fonksiyonlarında bozulmanın hemoglobin seviyeleri ile ilişkili olduğu, hipertiroidizmi olan hastalarda demir metabolizmasının ve kullanımının bozulduğu, hemolizin arttığı ve kırmızı küre yaşam süresinin azaldığı gösterilmiştir. Öte yandan hipotiroidizm ve demir eksikliğinin enerji ve oksijen taşınması gereksiniminde ve eritropoetin düzeyinde azalma nedeniyle birlikte görülebildiği, hipotiroidizmin demir emilimini azaltabileceği bildirilmiştir. Artmış demir düzeylerinin varlığında ise otoimmün süreçlerinin alevlendiği, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun arttığı, protein ve DNA hasarının ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Tiroid kanser hücrelerinin hepsidin salgıladığı ve demir metabolizmasının tiroid kanser oluşumunda etkili olabileceği bildirilmiştir.

Hipotiroidizm ve demir eksikliğinin sıkılıkla birlikte görüldüğü, iyot eksikliğinin demir eksikliğine genellikle eşlik ettiği, yeterli iyot varlığında bile demir eksikliğinin tiroid hormon seviyelerini düşürdüğü, öte yandan hipotiroidizmin sebep olduğu metabolik yavaşlamanın demir emilimini azaltabileceği, demir selenyum ve çinko düzeylerinin iyot seviyesi ile ilişkili olduğu, iyot ve demir ile zenginleştirilmiş tuz verilmesiyle sadece iyot zenginleştirilmiş tuz verilmesine göre daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. 7463 gebe ve 2185 gebe olmayan kadının dahil edildiği bir çalışmada kadınlarca ciddi demir eksikliğinde tiroid otoantikor tespit edilme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Tiroid nodülleri olanlarda sıkılıkla demir eksikliğinin görüldüğü, tiroid hormon tedavisinin demir tedavisi yanıt iyileştirdiği, ayrı ayrı verilmesine göre hem tiroid hem demir verildiğinde tedavinin daha etkin olduğu, vücut ferritin düzeyinin özellikle gebelerde TSH ve T<sub>4</sub> seviyelerini ile ilişkili olduğu, ferritin düzeyini 100 ng/mL'nın üzerine çıkarmanın tiroid hormon tedavisine rağmen devam eden hipotiroid semptomlarını düzelttiği, benzer şekilde tiroid hormon replasmanın demir düzeylerini artttığı bildirilmiştir.

Özellikle otoimmün tiroid hastalıklarına eşlik edebilen otoimmün gastrit veya Çölyak Hastlığı'nın varlığında demir emilimi bozulmaktadır. Ayrıca barsak mikrobiomunun tiroid hormon metabolizmasını bozabileceği, tiroid bezinde ortaya çıkabilecek otoimmün süreçleri tetikleyip demir emilimi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği rapor edilmiştir. Bunların yanında tiroid hastalıkları olan hastalarda demir düzeylerine bakıldığında hiçbir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tiroid hastlığı olan bireylerde özellikle otoimmün hastlığı olanlarda mutlaka kan sayımı yapılmalı, demir ve ferritin düzeyleri ölçülmeli, kansızlık olmasa bile ferritin düzeyleri düşükse demir eksikliğinin olası nedenleri hastaların yaşı ve ek bulguları göz önüne alınarak araştırılmalıdır. Demir eksikliğinin nedeni belirlendikten sonra uygun düzeye getirecek şekilde demir desteği verilmelidir. Oral verilen demirin emiliminden emin olunmalı gereklse parenteral tedavi ile desteklenmelidir. Demir fazlalığının proinflamatuvar sitokin oluşumunu attığı bildirildiğinden fazla replasmandan kaçınılmaması önemlidir. İyot replasmanının demir ile birlikte verilmesinin daha etkili olabileceği de akılda tutularak, özellikle gebeler ve büyümeye çağındaki çocuklarda demir eksikliği mutlaka araştırılmalı, tespit edildiğinde uygun şekilde tedavi edilmelidir.

## Magnezyum

Magnezyum vücutta devam eden biyokimyasal süreçlerin 300'den fazlasında kofaktör olarak yer almaktadır. Oksidatif fosforilasyonda kompleks V'in bir parçası olarak yer alır ve enerji metabolizmasında çok önemli bir rol oynar. Nükleik asitlerin stabilizasyonunda, DNA replikasyonu,

transkripsiyonu ve onarımında yer aldığı bilinmektedir. Magnezyum eksikliğinde makrofajların aktive olduğu, IL-6, CRP ve diğer bazı sitokinlerde artış olduğu, inflamasyon ve DNA mutasyonlarının ortaya çıkarak tümör oluşumuna sebep olduğu, otoimmüniteyi tetikleyebildiği, magnezyumun inflamasyon/serbest radikalleri azaltıcı etkileri sayesinde DNA'nın oksidatif hasarını azaltabileceğι, erken dönemde tiroid kanseri de dahil olmak üzere bazı kanser tiplerinde hastaların magnezyum düzeylerinin düşük olabildiği bildirilirken, tümör hücrelerinde normal dokulara göre daha fazla magnezyum olduğu da rapor edilmiştir. Tiroid hastalıkları ile magnezyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarдан net bir sonuca varmak mümkün değildir. Hipotiroidizmi, Hashimoto Tiroiditi ve otoantikor pozitifliği sıklığını artırdığı, hipotiroidizm varlığında semptomları ağırlaştırdığı, uzun dönem magnezyum tedavisinin tiroid morfolojisini düzeltibildiği hem magnezyum eksikliğinin hem de fazlalığının tiroid fonksiyonlarını bozabildiğini, magnezyum seviyesinin tiroid nodülleri olanlarda yüksek olduğu bildirilmiştir ancak hiç bir ilişkinin gösterilemediği yayınlar da mevcuttur. Patogenezdeki etkilerinden farklı olarak magnezyum replasmanının tiroid hastalarında sık görülen yorgunluk, huzursuzluk, konsantrasyon güçlüğü, anksiyete gibi semptomları azaltarak genel hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Magnezyum eksikliğinin redoks dengesini bozduğu, apoptozis ve inflamasyonu tetiklediği göz önüne alınarak tiroid hastalarında magnezyum düzeyleri ölçülmelidir. Grade 1 Hafif Eksiklik, 0.5-0.7 mmol/L, Grade 2 Orta Eksiklik 0.4-0.5 mmol/L, Grade 3 Ağır Eksiklik : 0.3-0.4 mmol/L olarak tanımlanmaktadır. Daha düşük düzeyler Grade 4 olarak tanımlanır ve hayatı tehdit eder, magnezyum eksikliğinin ciddiyetine göre ağızdan veya parenteral yoldan tedavi verilebilir. Oral verilen hastalarda eşlik eden emilim bozukluğunun olmadığından emin olunmalıdır.

## Bakır

Bakır redox mekanizmasında yer alır, fosfolipid sentezi için gerekli olup, tiroid hormonlarının sentezi ve aktivitesi ile de ilişkilidir. T4 üretimini uyarırken T4'ün fazla emilimini vücut kalsiyumu üzerinden engeller. Antioksidan ve prooksidan özellikleri mevcuttur. Anti-oksidan olarak serbest radikalleri bağlayıp ortaya çıkardıkları hasarı engellerken yüksek dozda DNA hasarı ve çoğalmayı tetikleyip tümör oluşturabilir. Tiroid hastalıkları ve bakır ilişkisinin incelendiği çalışmalar kesin bir sonuç elde edilememiştir. İlişki olmadığı, bakır eksikliğinin tiroid hormon eksikliğine sebep olabildiği, nodüler guatr, diffüz guatr ve tiroid kanserlerinde artmış bakır seviyeleri bildirilmiştir. Tiroid hastalarında bakır eksikliği veya fazlalığından şüphelenildiğinde tedavi için standart tedavi dışı bir yaklaşım önerilmez.

## Selenyum

Selenyum, farklı hücresel fonksiyonların (immün-endokrin fonksiyonlar gibi) sürdürülmesi için gerekli olan, insan sağlığı için önemli ve gerekli esansiyel eser elementlerden temel bir mikro besindir. Ana kaynağı diyetteki deniz ürünleri, yumurta, ekmek, tahıllar, süt ürünleri, kabuklu yemişler, tahıllar, yumurta ve et gibi farklı gıda içerikleridir. Etkisini yapısında bulunan selenoproteinler yoluyla gösterir. Tiroid bezi selenyumdan zengin olup, normal tiroid bezinde selenyum yüksek konsantrasyonda ( $0,72 \mu\text{g/g}$ ) bulunur. Tiroid bezinde bulunan ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  gibi toksik oksijen türevlerinin detoksifiye edilmesinden sorumlu olan glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin reduktaz ve superoksit dismutaz enzimlerinin yapısında bulunmaktadır. Buna ek olarak, T4'ün

T3'e dönüşmesinde görev alan 5' deiyodinazların (D1, D2, D3) yapısında da yer almaktadır. Spesifik olarak, bu proteinler hormon metabolizmasında önemli bir rol oynar ve tiroid hormonlarının üretimi sırasında üretilen serbest radikallere karşı güçlü bir antioksidan aktiviteyi yönlendirir.

Selenyum eksikliği, glutatyon peroksidad eksikliğine ve böylece  $H_2O_2$  birikmesine yol açmaktadır. Bu da tirosit harabiyetine, tiroid bezinde fibrozis oluşmasına sebep olur. Selenyum eksikliğinde tiroid bezinde peroksitler birikir ve deiyodinaz eksikliğine neden olarak tiroid hormon sentezini bozar. Ayrıca, T4'ün T3'e dönüşmesi de bozulmaktadır. Tüm bu etkiler selenyum eksikliğine ek olarak iyot eksikliği varlığında da ortaya çıkmaktadır

Epidemiyolojik verilere bakıldığında selenyum eksikliği tüm dünyada sık görülmektedir. Selenyumun dolaşımındaki seviyeleri dar bir güvenlik seviyesine sahiptir ve toksik seviyeleri ise ihtiyaç için normalde gerekli olan seviyelere yakındır. Aşırı selenyum düzeylerinin Tip 2 Diyabet riskini artırığına dair veriler mevcuttur

Çin'de yapılan bir çalışmada düşük selenyum düzeyi artmış tiroid hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Selenyum düzeyi yeterli olan bölgelerde, düşük selenyum olan bölgelere göre hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm, otoimmün tiroidit ve büyümüş tiroid prevalansı daha düşük saptanmıştır. Aynı yazarlar 2013-2019 yılları arasında Çin'de yürüttükleri bir kohortta, düşük selenyum alımının Anti-TPO antikor serokonversiyon insidansında artışa neden olduğunu göstermişler. Bu bulgular selenyum eksikliğinin değiştirilebilir bir risk faktörü olarak Hashimoto tiroiditine katkı sağladığı hipotezini desteklemektedir.

Genel olarak, mevcut çalışmalar selenyum takviyesinin dolaşımındaki tiroid otoantikorlarında bir azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, hasta sayısı heterojenliği, farklı selenyum takviye formları, takviyenin süresi, tiroid fonksyonlarının ve serum selenyum ölçümünün farklı cihazlarda değerlendirilmesi gibi nedenlerle veriler tutarsız olduğundan, kesin bir ilişki gösterilememektedir. Bir meta analizde, 3366 literatür verisi değerlendirilmiş ve sonuçta selenyum takviyesinin, LT4 ile tedavi edilen otoimmün tiroiditli popülasyonunda 3, 6 ve 12 ay sonra ve tedavi edilmemiş popülasyonunda ise sadece üç ay sonra serum TPOAb seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak bu durumun klinik yansımı gösterilememiştir. Farklı bir meta analizde selenyum takviyesinin LT4 tedavisi alan ve almayan hasta gruplarında TSH ve tiroid ultrasonu üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

“SETI çalışması”, kısa süreli selenyum takviyesinin, kronik otoimmün tiroidit nedeniyle subklinik hipotiroidizmi olan hastaların %50'sinde selenyumun kesilmesinden sonra 6 ay boyunca devam eden serum TSH düzeylerinin normalleşmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

2000-2020 yılları arasında yayınlanmış otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda selenyum seviyelerini ve selenyum takviyesinin etkilerini sistematik olarak değerlendiren 17 makalenin derlendiği bir meta analizde ise selenyum içeren ilaçların otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarının tedavisinde etkili olduğu ve sT3, sT4 ve TPOAb düzeylerini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Selenyum seviyesinin otoimmün tiroid hastalığı üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu etkilerin klinik olarak ilgili ölçümlerle ilişkili olup olmadığı henüz gösterilememiştir.

Selenyum otoimmün tiroiditli olgularda inflamatuvar aktiviteyi azaltabilir. Oksidatif stresin Graves hipertiroidizmi (GH) ve Graves Orbitopatisi (GO) patogenezindeki rolü bilinmektedir. Bu nedenle antioksidan bir ajan olan selenyum ile hem *in vitro* hem de *in vivo* çeşitli çalışmalar yapılmıştır. GH'de, reaktif oksijen türleri (ROS) tiroid ve periferik doku hasarına katkıda bulunur. GO'da doku hipoksisi ve ROS, fibroadipoz orbital dokuda ve ekstraoküler kasların perimisyumunda meydana gelen tipik değişikliklerde yer alır. Antioksidanlar, GH hastalarında antitiroid ilaçların etkilerini ve ayrıca GO'lu hastalarda orbital dokuların yeniden şekillenmesini iyileştirmek için önerilmiştir. Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO)'nin Avrupa ülkelerinde gerçekleştirdiği randomize, placebo kontrollü, çok merkezli, klinik çalışmada marjinal selenyum eksikliğine sahip olduğu bilinen hafif GO'da, selenyum ve pentoksifilinin etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda altı ay süreyle içinde iki kez verilen 100 µg selenyum tedavisi ile egzoftalmometri, klinik aktivite skoru (CAS), göz kapağı açıklığı ölçümü, diplopi ve görme keskinliği ölçümü dahil olmak üzere bilesik bir skordaki değişiklikle değerlendirilen genel göz sonucunun ve yaşam kalitesinin önemli ölçüde daha iyİ olduğu saptanmıştır. GO'nun daha şiddetli formları hakkında hiçbir veri mevcut değildir. GH'li hastalarda selenyumun gerçek etkinliği sorgulanmaya devam etse de, hafif GO'nun tedavisinde kullanımının genellikle yararlı olduğu düşünülerek bu hastalarda selenyum tedavisi klinik uygulamaya dahil edilmiştir. Selenyum eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan GO hastalarındaki etkisi ise bilinmemektedir. Hafif GO'lu hastalarda selenyum takviyesine ilişkin mevcut kanıtlar, selenyumun yaşam kalitesini ve GO'nun seyrini iyileştirebileceğini ve klinik kullanım olasılığını açabileceğini düşündüren umut verici sonuçlar sağlamıştır. Selenyumun, özellikle hastalarda selenyum eksikliği olduğunda, orta ila şiddetli GO'da yararlı etkilerinin olması da mümkündür. Graves orbitopatisinin tıbbi yönetimi için 2021 EUGOGO klinik uygulama kılavuzunda da hafif ve aktif GO'da, risk faktörlerinin kontrolü, lokal tedaviler ve selenyum eksikliği olan olarlarda selenyum tedavisi genellikle yeterli olarak belirtilmiştir.

Uzun vadeli sonuçlar için selenyumun etkisi hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu etkileri tanımlamak için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Çinko

Çinko, gen ekspresyonunda, hücre bölünmesinde ve büyümesinde, bağışıklık ve üreme işlevlerinde yer alan çeşitli enzimlerde kullanılır. İnsan sağlığı için gerekli bir mikro besindir. Çinko, hormon sentezi, reseptör aktivitesi, T4'ün T3'e dönüşümü ve taşıyıcı proteinlerin üretimi gibi farklı tiroid hormon metabolizmasında basamaklarında yer alır. Çinko özellikle deiyodinaz enzim aktivitesini, TRH ve TSH sentezini düzenleyerek ve ayrıca temel transkripsiyon faktörlerinin yapılarını modüle ederek tiroid hormonlarının sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Serum çinko konsantrasyonlarının serum T3, T4 ve TSH düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Çinko taşıyıcılarının ( $ZnT$ 'ler) hipotalamus, hipofiz ve tiroidde bulunduğu, ancak işlevlerinin bilinmediği bildirilmiştir. Bu nedenle, çinkonun tiroid hormon metabolizmasının düzenlenmesindeki rollerinin ve tiroid bezi işlev bozukluğu ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisindeki önemini daha fazla araştırılması önemlidir. Çinko ve tiroid hormon seviyeleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmin düşük çinko konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bir çalışma, tiroid otoimmün hastalarında tiroid otoantikorları ve tiroid hacmi ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuştur. Çinko

takviyesinin tiroid hormon konsantrasyonları üzerine etkilerini değerlendiren sekiz çalışma ve kan çinko konsantrasyonları ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren on çalışmanın sistematik değerlendirildiği bir derlemede, kesitsel ve vaka kontrol çalışmaları çinko eksikliği ile tiroid arasında bir ilişki göstermiş olsa da, bu sistematik incelemeden elde edilen veriler, çinko takviyesinin tiroid hormon konsantrasyonları üzerindeki etkilerine ilişkin kesin olmayan kanıtlar sunmaktadır. Farklı bir meta analizde hipotiroidili hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük çinko konsantrasyonları tespit edilmiştir.

Serum çinko konsantrasyonlarının, tiroid kanseri de dahil olmak üzere birçok malign tümörde önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Papiller tiroid kanseri ve foliküler karsinomda çinko düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Serum ve tiroid dokularındaki eser elementlerdeki değişikliklerinin tiroid kanseri patogenezile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, çinko düzeyi ile tiroid hastalıkları arasındaki bağlantıyı açıklamak için daha büyük örneklem boyutlarına sahip yüksek kaliteli çalışmalarla ihtiyaç vardır.

## Vitamin A

Vitamin A lipofilik bir mikro besin olup, hücre çoğalması, farklılaşması, bağışıklık, metabolizma, üreme ve embriyo gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Vitamin A'nın anti-oksidan özellikleri olduğu, vücutu oksidatif stresten koruduğu, serbest radikal oluşumunu önlediği bilinmektedir. Vitamin A eksikliği hipofiz-tiroid aksını etkiler, iyot uptake, tiroglobulin sentezi ve iyodotirozin birleşmesi bozulur. Ayrıca vitamin A ve T<sub>4</sub> aynı taşıyıcı proteinle taşınır. Vitamin A tiroid hormonlarının hedef dokulardaki etkilerini retinoik asit metaboliti üzerinde düzenler. Vitamin A eksikliğinin iyot eksikliğine eşlik ettiği durumda hipotiroidizm sıklığının daha fazla olduğu ve guatra yol açabildiği bildirilmiştir. Vitamin A verilmesinin TSH düzeyini düşürebileceği, iyot emilimini artttırduğu, retinoik asitin tiroid kanserlerinde kullanılabileceği bildirilmekte beraber literatürde bu konuda fikir birliği mevcut değildir, uzun süreli replasman pro-oksidan etkileri ortaya çıkarma olasılığı nedeniyle önerilmemektedir.

## B<sub>12</sub> Vitamini

B<sub>12</sub> vitamini (kobalamin), hayvansal gıdalarda özellikle kırmızı ette bulunan önemli bir vitamindir. Eksikliğinde genellikle beslenme hikayesinde; kırmızı et, süt, deniz ürünlerini tüketimi ve vejetaryen beslenme olup olmadığı araştırılır. İleal rezeksyon veya gastrektomi gibi cerrahi işlemler, malabsorpsiyon veya parazitoz gibi hastalıkların bulguları, korozif madde veya uzun süreli histamin 2 reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü alımı da önemlidir. Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi de önemli nedenler arasında yer almaktadır. Bu nedenle B<sub>12</sub> vitamini eksikliği özellikle otoimmun tiroid hastalıklarına eşlik edebilmektedir.

Hipotiroidizmde aneminin etiyopatogenezi karmaşıktır. Kemik iliği stimülasyonunun azalması, azalmış eritropoietin üretimi, besin eksikliği (demir, vitamin B<sub>12</sub> veya folat eksikliği) ve ayrıca komorbid hastalıklar ile ilişkili olabilir. Otoimmün tiroid hastlığı olan hastalarda, pernisiyöz anemi ve atrofik gastrit, çölyak hastlığı, otoimmün hemolitik sendrom gibi eşlik eden otoimmün hastalıklar anemi riskini artırabilir.

Otoimmün tiroiditli hastalarda yapılmış olan bir çok bilimsel araştırmada,  $B_{12}$  eksikliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise hastalarda parietal hücre antikorları ve intrinsek faktöre karşı oluşan otoantikorlar da tespit edilmiştir. Primer hipotiroidili hastaların yaklaşık üçte birinde gastrik parietal hücrelere karşı antikor geliştiği ve hastaların %12'sinde pernisiyöz anemi olduğu gösterilmiştir. Otoimmün tiroiditli hastaların %35-40'ında atrofik gastrit görülebilmetedir. Hastalarda atrofik gastrite bağlı olarak  $B_{12}$  vitamini emilimi bozulmakta ve pernisiyöz anemi gelişmektedir. Hipertiroidili hastalarda kemik iliği eritroid hiperplazisi ve yüksek eritropoietin seviyeleri saptanmıştır. Bununla birlikte, muhtemelen eşlik eden demir,  $B_{12}$  vitamini veya folat eksikliği nedeniyle kan morfolojisinde eritrositoz nadirdir.

$B_{12}$  vitamininin tiroid bozuklukları üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair çok az kanıt vardır.

## C Vitamini

C vitamini (L-askorbik asit) çoğu insan için bir antioksidan olarak bilinir. Bununla birlikte, fizyolojik rolü çok daha geniş ve epigenetik süreçlerde demir emiliminin kolaylaştırılmasından hormonlara ve karnitin sentezine katılımına kadar değişen çok farklı süreçlerde yer alır. C vitamini, esas olarak antioksidan özellikleri nedeniyle genel popülasyon arasında çok popülerdir. Bununla birlikte, rolü daha kapsamlıdır.

C vitamini için klinik olarak iyi belgelenmiş tek endikasyon iskorbüt hastalığıdır. C vitamini uygulamasının kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar üzerindeki etkileri tartışmalıdır. C vitamini nispeten güvenlidir, ancak bazı duyarlı hastalarda (örneğin, oksalat böbrek taşları olanlarda) belirgin yan etkilere neden olabildiğinden yüksek dozların uygulanması sırasında dikkat edilmelidir.

Otoimmun tiroid hastlığı olan hastalarda selenyum ve C vitamini takviyesinin TPO-Ab düzeyi üzerindeki etkisini araştırmak için tasarlanmış bir çalışmada, takviyelerden 3 ay sonra, TPO-Ab konsantrasyonları selenyum ve C vitamini ile tedavi edilen grupta azalmış, ancak placebo grubunda değişmemiştir. Bu açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma sonucunda selenyumun otoimmun tiroid hastalıklarında antioksidan yararlı etkileri hipotezini desteklediğini, ancak tiroid spesifik antikorlar üzerindeki etkileri açısından C vitamininden üstün olmadığı bildirilmiştir.

Daha yüksek dozlarda C vitamini bir prooksidan gibi davranabilir ve bu özelliğinin potansiyel olarak kanser tedavisi için yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle tiroid kanseri ile ilgili yapılmış çalışmaları bulunmaktadır. C vitamininin BRAF mutant kolorektal kanser hücrelerini seçici olarak öldürdüğü bazı çalışmalarla gösterilmiştir. BRAF mutasyonu, tiroid tümörü gelişimi ve ilerlemesinde en sık görülen genetik değişiklilik; bununla birlikte, C vitamininin tiroid kanserindeki antitümör etkinliğini henüz keşfedilmeyi beklemektedir. C vitamininin tiroid kanseri hücre proliferasyonu ve apoptoz üzerindeki etkisinin, ksenograft ve transgenik fare modelleri kullanılarak MTT tahlili ve akış sitometrisi ile değerlendirildiği bir çalışmada C vitamininin ROS'a bağlı bir mekanizma yoluyla MAPK/ERK ve PI3K/AKT yollarını inhibe ederek tiroid kanseri hücrelerini öldürdüğü gösterilmiş sonuç olarak C vitamininin farmasötik konsantrasyonunun tiroid kanseri tedavisinde potansiyel klinik kullanımına sahip olduğunu öne sürülmüştür. Yüksek doz C vitamini takviyesi ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirme açısından ileri çalışmalarla ihtiyaç mevcuttur.

## Vitamin D

Vitamin D temel olarak kemik metabolizmasından, kan kalsiyum, magnezyum ve fosforun düzeylerinin ayarlanması sorumlu, çoğunluğu güneş ışığı aracılığıyle vücutta sentezlenen, az bir kısmı diyetle alınan, pek çok farklı hücrede reseptörleri olması sebebiyle artık sadece bir vitamin olarak değil, bir hormondur. Ciltte sentezlenmesinin ardından sırasıyla karaciğer ve dallakta aktifleştirilen hormon, intraselüler vitamin D reseptörlerine bağlanarak işlev görmektedir. Vitamin D reseptörlerle bağlandıktan sonra 200-500 geni aktive veya suprese edebilir. Vitamin D'nin pek çok otokrin ve parakrin fonksiyonu mevcuttur.

Tiroid hastalıkları ve vitamin D arasındaki ilişki pek çok çalışmayla incelenmiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıkların yaş, cinsiyet, etnisite, rakım, mevsim, güneş alım süresi gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan olabileceği bildirilmekle beraber pek çok çalışmada vitamin D seviyelerin tiroid hastalığı olanlarda özellikle otoimmün tiroiditi olanlarda düşük olduğu, vitamin D eksikliğinin sıkılıkla görüldüğü, vitamin D alımının tiroid antikor düzeyini azalttığı, 25-OH-Vitamin D düzeyleri ile tiroglobulin ve otoantikor seviyelerinin ters orantılı olduğu, vitamin D tedavisi ile otoantikor düzeylerinin azalabildiği gösterilmiştir. 2695 hasta ve 2263 kontrol vakasının olduğu 25 çalışmanın incelendiği bir meta analizde vitamin D eksikliği ile Hashimoto tiroiditi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinin post-partum tiroiditi tetikleyebileceği bildirilmiştir. 42 çalışmanın dahil olduğu bir başka meta analiz ve derlemede Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi daha belirginken vitamin D düzeyleri ile Graves Hastalığı arasındaki ilişki için aynı sonuçlar bildirilmemiştir. Vitamin D düzeyinin tiroid kanserlerinin prevalansını ve prognosunu etkiyebildiğini bazı yaynlarda gösterilmekle birlikte bu ilişki net değildir. Ancak bazı çalışmalarında, vitamin D düzeyleri ile tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olmadığı, vitamin D seviyelerindeki değişiklıkların tiroid hastalıklarından bağımsız genel sağlık durumunu yansıtışı için tiroid hastalığının varlığının eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğinin keza tiroid hastalıklarına bağlı olarak vitamin D eksikliğinin de görülebileceği bildirilmiştir. Bu konuda yapılan derleme ve meta-analizlerin değerlendirildiğinde vitamin D ve tiroid hastalıkları arasında ilişkinin doğrusal olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu nedenle tiroid hastalarında Vitamin D eksikliği tedavisinin standart yaklaşımı dışında vitamin D düzeylerini fizyolojik değerlerin üzerine çıkaracak şekilde verilmesi artmış kirik ve mortalite riski nedeniyle önerilmemektedir. Vitamin D düzeyleri ölçülmeli ve kılavuzlara uygun şekilde tedavi edilmelidir.

### TEMİD Önerileri

- Mikro besin eksikliği çok yaygındır ve tiroid hastalıklarında sebep veya sonuç olarak karşımıza çıkabilir. Tiroid açısından uygun tedavi almasına rağmen yakınmaları devam eden hastalarda, tiroid hastalıklarına mikro besin emilimini bozabilecek hastalıkların eşlik edebileceği de göz önünde bulundurularak vitamin ve mineral düzeyleri ölçülümleri önemlidir. Demir, iyot ve selenyum düzeyleri yakın takip edilmeli, eksiklik tespit edildiğinde önerilen dozlarda ve uygun sürelerde tedavi verilip takip edilmelidir.
- Son zamanlarda sosyal medyanın daha aktif kullanılmasıyla birlikte hastaların birçoğunun kanita dayalı tedaviler yerine tiroid hastalığının tedavisi için alternatif yaklaşımlara yönelimlerinde artışlar dikkat çekmektedir. En popüler yaklaşımların bile bir çoğunun kanita dayalı net bir faydası yoktur. Hastalar bu konuda bilimsel veriler eşliğinde potansiyel zararlar konusunda bilgilendirmek alatta yatan tiroid hastalığının tedavisinin aksamaması açısından önem arz etmektedir.

## Kaynaklar

1. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:22-33. doi: 10.1159/000371618. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26045325.
2. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.
3. Beserra JB, Moraes JBS, Severo JS, Cruz KJC, de Oliveira ARS, Henriques GS, do Nascimento Marreiro D. Correction to: Relation Between Zinc and Thyroid Hormones in Humans: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Dec;199(12):4876. doi: 10.1007/s12011-021-02597-2. Erratum for: Biol Trace Elem Res. 2021 Nov;199(11):4092-4100. PMID: 33959900.
4. Capriello S, Stramazzo I, Bagaglini MF, Brusca N, Virili C, Centanni M. The relationship between thyroid disorders and vitamin A: A narrative minireview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 11;13:968215. doi: 10.3389/fendo.2022.968215. PMID: 36303869; PMCID: PMC9592814.
5. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Apr 1;14(7):1337-83. doi: 10.1089/ars.2010.3275. Epub 2011 Jan 6. PMID: 20812787.
6. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2017 May;27(5):597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28290237.
7. Karimi F, Omrani GR. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2019 Apr;42(4):481-487. doi: 10.1007/s40618-018-0944-7. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30182359.
8. Larsen D, Singh S, Brito M. Thyroid, Diet, and Alternative Approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 23;107(11):2973-2981. doi: 10.1210/clinem/dgac473. PMID: 35952387.
9. Luo Y, Zeng H, Ye Y, Yu G, Song C, Liu S, Chen X, Jiang Y, Duan H, Li Y, He S, Chen Z, Liu L, Liang Y, Lin X, Wan H, Shen J. Associations of metal profiles in blood with thyroiditis: a cross-sectional study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023 Feb;30(8):21072-21080. doi: 10.1007/s11356-022-23625-1. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36264466; PMCID: PMC9938027.
10. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główka FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 13;23(12):6580. doi: 10.3390/ijms23126580. PMID: 35743024; PMCID: PMC9223845.
11. Mikulska-Sauermann AA, Resztak M, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główka FK. Assessment of Vitamin Concentrations in Patients with Hashimoto's Thyroiditis and Their Relationships with Thyroid Function, Biochemical Status, and Anthropometric Parameters-A Preliminary Study. *Nutrients.* 2024 May 29;16(11):1694. doi: 10.3390/nu16111694. PMID: 38892627; PMCID: PMC11174579
12. Pirola I, Rotondi M, Cristiano A, Maffezzoni F, Pasquali D, Marini F, Coperchini F, Paganelli M, Apostoli P, Chiavato L, Ferlin A, Cappelli C. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETT study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020 Jan;67(1):28-35. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.018. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31196739.
13. Rabbani E, Golgiri F, Janani L, Moradi N, Fallah S, Abiri B, Vafa M. Randomized Study of the Effects of Zinc, Vitamin A, and Magnesium Co-supplementation on Thyroid Function, Oxidative Stress, and hs-CRP in Patients with Hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Nov;199(11):4074-4083. doi: 10.1007/s12011-020-02548-3. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33409923.
14. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019 Feb;78(1):34-44. doi: 10.1017/S0029665118001192. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30208979.
15. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, Azadi NA, Mehrpour O, Nakhaee S. Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Dec;26(35):35787-35796. doi: 10.1007/s11356-019-06632-7. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701424.
16. Schomburg L. The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones (Athens).* 2020 Mar;19(1):15-24. doi: 10.1007/s42000-019-00150-4. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31823341.

17. Shen F, Cai WS, Li JL, Feng Z, Cao J, Xu B. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2015 Oct;167(2):225-35. doi: 10.1007/s12011-015-0304-9. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25820485.
18. Štefanic M, Tokic S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur J Nutr.* 2020 Apr;59(3):859-872. doi: 10.1007/s00394-019-01991-w. Epub 2019 May 14. PMID: 31089869.
19. Su X, Shen Z, Yang Q, Sui F, Pu J, Ma J, Ma S, Yao D, Ji M, Hou P. Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms. *Theranostics.* 2019 Jun 9;9(15):4461-4473. doi: 10.7150/thno.35219. PMID: 31285773; PMCID: PMC6599666.
20. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord.* 2021 Aug 21;21(1):171. doi: 10.1186/s12902-021-00831-5. PMID: 34425794; PMCID: PMC8381493.
21. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28255299; PMCID: PMC5307254.
22. Wang K, Wei H, Zhang W, Li Z, Ding L, Yu T, Tan L, Liu Y, Liu T, Wang H, Fan Y, Zhang P, Shan Z, Zhu M. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive bu thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep.* 2018 Jul 2;8(1):9904. doi: 10.1038/s41598-018-28362-5. PMID: 29967483; PMCID: PMC6028657.
23. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016 Dec;26(12):1681-1692. doi: 10.1089/thy.2016.0256. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27702392.
24. Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017 Feb;55(2):376-385. doi: 10.1007/s12020-016-1098-z. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683225; PMCID: PMC5272877.
25. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, Chen P, Zhuang G, Zhang Z, Peng X, Li H, Zhao Y, He X, Zeng G, Qin F, Hou P, Shi B. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4037-47. doi: 10.1210/jc.2015-2222. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26305620.
26. Wu Q, Wang Y, Chen P, Wei J, Lv H, Wang S, Wu Y, Zhao X, Peng X, Rijntjes E, Wang Y, Schomburg L, Shi B. Increased Incidence of Hashimoto Thyroiditis in Selenium Deficiency: A Prospective 6-Year Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):e3603-e3611. doi: 10.1210/clinmed/dgac410. PMID: 35789269.
27. Yuan Z, Xu X, Ye H, Jin L, Zhang X, Zhu Y. High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in a Chinese population: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015 Oct;32:189-94. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.009. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26302928.
28. Zeng H, Hu Y, Luo Y, Ye Y, Song C, Yu G, Chen Z, Liu S, Liang Y, Liu L, Wan H, Shen J. The Association of Thyroid Nodules With Blood Trace Elements Identified in a Cross-Section Study. *Front Nutr.* 2022 Apr 28; 9:870873. doi: 10.3389/fnut.2022.870873. PMID: 35571937; PMCID: PMC9096353.
29. Zhang HY, Teng XC, Shan ZY, Wang ZJ, Li CY, Yu XH, Mao JY, Wang WW, Xie XC, Teng WP. Association between iron deficiency and prevalence of thyroid autoimmunity in pregnant and non-pregnant women of childbearing age: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl).* 2019 Sep 20;132(18):2143-2149. doi: 10.1097/CM9.0000000000000409. PMID: 31478926; PMCID: PMC6797140.
30. Zhang J, Chen Y, Li H, Li H. Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021 Dec;49(12):3000605211060675. doi: 10.1177/03000605211060675. PMID: 34871506; PMCID: PMC8711703.
31. Zhang W, Liu E, Que H. Association of circulating vitamin levels with thyroid diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jun 11;15:1360851. doi: 10.3389/fendo.2024.1360851. PMID: 38919472; PMCID: PMC11196410.
32. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, Chen W, Zheng SG. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol.* 2021 Feb 19; 12:574967. doi: 10.3389/fimmu.2021.574967. PMID: 33679732; PMCID: PMC7933459.
33. Zuo Y, Li Y, Gu X, Lei Z. The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Apr;10(4):4398-4408. doi: 10.21037/apm-21-449. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33894732.

## ÖTİROID DİFFÜZ GUATR

### Giriş

Tiroid bezinin hastanın yaşı ve cinsiyeti için normal olarak tanımlanan boyuttan büyük olması guatr olarak adlandırılmaktadır. Ülkemiz için tiroid bezi boyutları açısından standart bir değer olmamakla birlikte genel olarak kadınlarda 10 ml'den, erkeklerde 15 ml'den büyük olması guatr olarak tanımlanmaktadır.

Ötiroid diffüz guatr (ÖDG), tiroid bezinin diffüz olarak büyümesi, bu büyümeye malignite ya da inflamasyonun eşlik etmemesi ve tiroid fonksiyon testlerinin normal (ötiroid) olmasıdır. Bu durum basit guatr veya toksik olmayan diffüz guatr gibi farklı isimlerle de anılmaktadır. Fizik muayene ya da görüntüleme (USG) esnasında sıklıkla karşılaşılan bir patolojidir.

Ötiroid diffüz guatr epidemiyolojik açıdan sporadik veya endemik olarak 2 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Endemik guatr diye bilmek için toplumun %10'undan fazlasında veya 6-12 yaş okul çağının %5'inde guatr bulunması gerekmektedir. Bu oran %5'in altında ise sporadik guatr olarak tanımlanmaktadır. Guatr başlangıcı için en sık yaş aralığı 35-50'dir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerde nazaran daha yüksek olup, kadın erkek oranı 3:1.9'dur.

Ötiroid diffüz guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir (İE). Ötiroid diffüz guatr olan bireyler genelde hassas olmayan büyümüş tiroid bezi varlığı dışında asemptomatiktir. Tanı klinik ve normal tiroid fonksiyon testlerinin belirlenmesi ile konulur. Tedavi nedene yönelikir, ancak çok büyük guatr varlığında cerrahi gerekebilir.

### Etiyoloji

Ötiroid diffüz guatr'a yol açan bir dizi olası faktör arasında hormonal sentezi bloke eden yiyecekler, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerindeki mutasyonlar, tiroid gelişimini uyaran globulin, büyümeye hormonu, insülin benzeri büyümeye faktörü 1 (IGF-1) ve genetik faktörler yer almaktadır. Dünyada İE, endemik ve sporadik guatrın en sık nedenidir. İyottan fakir gıdalarla beslenme ÖDG'a yol açmaktadır. Bir toplumdaki İE düzeltildikçe guatr sıklığı azalır. İyot eksikliğinin derecesi ile guatr prevalansı ve guatr büyütülüğü arasında direkt bir bağlantı mevcuttur. Bazı çalışmalara göre, İE %5-10 guatr prevalansı ile ilişkilidir. İyot takviyesinin guatr insidansını azaltabileceğine dair kanıtlar olmakla beraber bazı uzun süreli endemik guatr vakalarının iyot takviyesi ile her zaman gerilemediği gösterilmiştir. Geçmiş yıllarda ülkemiz ciddi-orta derecede bir İE bölgesi olup, 1999'dan sonra sofra tuzlarının zorunlu iyotlanması sonucunda iyodu sınırda yeterli bir ülke haline gelmiştir.

ÖDG etiyolojisinde rol oynayan faktörler;

1. Fizyolojik guatr (puberte, gebelik)
2. İyot eksikliği (endemik)
3. İlaca bağlı guatr (paraaminosalisilik asit, sulfonamidler, fenilbutazon, amiodaron, lityum)
4. TSH sekresyonunda artış
5. Dismorfogenezis (sporadik)
6. Guatrojenler (manyok otu, lahana, karnabahar, briksel lahanası ve şalgam)
7. Genetik ve büyümeye faktörleri (DICER1 sendromu, PTEN hamartom tümör sendromu, tiroid foliküler hücrelerindeki TSH reseptörü veya G proteinlerindeki mutasyonlar)
8. Kalıtsal (dishormonogenetik guatr, Plummer sendromu, Plummer-Vinson sendromu).

## **Patofizyoloji ve histopatoloji**

Ötiroid diffüz guatrın en sık nedeni İE'dir. Vücutta iyot tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezi için gereklidir. İyot, doğada ve diyette iyodür şeklinde bulunmaktadır. İyodür, iyot elementinin -1 yüklü hâlidir ve alkali elementlerle tuzlar oluşturmaktadır. Yetişkinlerde emilen iyodürün yaklaşık %80'i tiroid bezi tarafından tutulur. Doğadaki iyotun büyük bir kısmı, deniz suyunda iyodür olarak bulunmakta; küçük bir kısmı atmosfere girerek yağmur yoluyla yer altı sularına ve denize yakın toprağa karışmaktadır. Bu nedenle, denizden uzakta ve yüksek rakımlarda yaşayanlar İE açısından özellikle risk altındadır. Sofra tuzlarının iyodürle (70 mcg/g) takviye edilmesi, yeterli iyot alımının (150 mcg/gün) sağlanmasına yardımcı olur. Gebelerde ve emziren kadınlarda iyot ihtiyacı daha yüksektir, gebelerde 220 mcg/gün, emziren kadınlarda 290 mcg/gün şeklindedir. İyot eksikliği, iyotlu tuzun kullanıldığı bölgelerde nadir görülür, ancak dünya çapında yaygındır. Günlük alınan iyot miktarı 50 µg'in altına indiğinde tiroid bezinin iyot içeriği hormon yapımı için yeterli olmamaya başlar. İyot eksikliği TSH'da süregelen artışa yol açar. Bu artış, başlangıçta folliküllerin normal morfolojik yapısının korunduğu diffüz homojen tiroid bezi büyüməsine (ötiroid diffüz guatr) neden olur. Guatrojenik uyarı devam ederse yıllar içerisinde TSH normal sınırlar içerisinde de olsa TSH'deki artışla birlikte yapısal heterojenite ve tiroid bezi içerisinde bir veya birden fazla nodül oluşumu gerçekleşir (ötiroid diffüz nodüler guatr). Zamanla bu nodüllerin otonomi kazanması ile hastalar ötiroid durumdan hipertiroid duruma geçebilirler (toksik nodüler guatr).

Histolojik olarak, ÖDG'in başlangıç aşaması, tiroid asinüslerinin hücresel hiperplazisidir, ardından histolojik incelemede dahi sıklıkla normal tiroid parankiminden ayırt edilemeyen mikronodüler ve makronodüler oluşumlar meydana gelir.

Ötiroid diffüz guatr etiyopatogenezinde, iyot eksikliği dışında birçok mekanizma rol oynamaktadır. Örneğin, bazı Güney Amerika ülkelerinde ve Japonya'da iyot fazlalığının da tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasında azalma yaparak guatra yol açtığı bilinmektedir. Bunun dışında sigara, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri, emosyonel stres, ilaçlar, enfeksiyonlar, endokrin bozucular, doğal guatrojenler ve genetik faktörler de guatra yol açmaktadır. Tablo 6.1'de doğal guatrojenler ile birlikte bazı guatr nedenleri ve etki mekanizmaları gösterilmiştir.

**Tablo 6.1.** Bazı doğal ve diğer guatrojenler ile etki mekanizmaları

Guatrojen	Ajan	Etki mekanizması
Darı, soya	Flavonoidler	Tiroid peroksidaz aktivitesini bozar
Cassava (manyok otu), tatlı patates, süpürge darısı, Lima fasulyesi, keten tohumu	Sıyanogenetik glikozidleri tiyosiyantanlara metabolize eder	İyodun tiroid bezine alımını inhibe eder
Babassu hindistan cevizi, mandioca	Flavonoidler	Tiroid peroksidaz aktivitesini inhibe eder
Lahana, karnibahar, brokoli, şalgam	Glikozinolatlar	Metabolitleri, iyodun tiroid bezine almında iyot ile rekabet eder. Tiroidbezinin iyot alımını bozar
Deniz yosunu	İyot fazlalığı	Tiroid hormonlarının salınımını inhibe eder
Sigara	Tiyosiyanan	İyodun tiroid bezine almında iyot ile rekabet eder
Endokrin bozucular	Fenol, polivinil florür (fitat esterleri içerir)	Yüksek konsantrasyonlarında guatrojen olabilir
Vitamin ve mineral eksiklikleri	A vitamini eksikliği Demir eksikliği Selenyum eksikliği	Artan hipofiz TSH $\beta$ subünit mRNA düzeyi ile artan TSH uyarısı Heme bağlı TPO aktivitesini azaltır ve iyot profilaksi etkinliğini azaltabilir Tiroid bezinde peroksitler birbirir ve deiyodinaz eksikliğine neden olur; tiroidhormon sentezini bozar

## Klinik

Hastalar ötiroid olduğu için hormonal olarak tiroid fonksiyon bozukluğuna ait semptom ve bulguların görülmesi beklenmez. Bu nedenle ÖDG olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Tiroid volumü genellikle 40 mL veya daha fazla ise gözle görülebilir. Tablo 6.2'de Dünya Sağlık Örgütü'nün guatr sınıflaması gösterilmiştir. Boyunda şişlik tesadüfen hasta veya başlarını tarafından fark edilebilir. Fizik muayenede, düz veya irregüler olabilen ve yutma ile hareket eden santral bir boyun şişliği olmaktadır. Bazi kişilerde özefagus, trakea ve larenks sinirlerinin büyük guatr tarafından mekanik olarak sıkıştırılması nedeniyle disfaji, dispne ve ses kısıklığı gibi bası semptomları olabilir. Guatr trakeayı itebilir veya retrosternal olarak uzanabilir. Ses kısıklığı veya geçirilmiş cerrahi girişim durumlarında ses telleri incelenmelidir. Büyük tiroid bezleri boyun vasküler yapılarını sıkıştırarak yüzde şişlik ve siyaniza neden olabilir. Bu venöz dönüş bozukluğunun kolları kaldırınca belirginleşmesine 'Pemberton Belirtisi' adı verilir. Pemberton belirtisi, özellikle substernal yerleşim gösteren "plonjan" guatrlarda daha belirgin olarak ortaya çıkabilir. Büyük guatr olan bazı hastalarda vokal kord paralizisi, frenik sinir felci ve Horner sendromu görülebilir. Retrosternal guatr sıkılıkla disfajie yol açarken, retrotrakeal guatr genellikle dispneye yol açmaktadır. Ağrı nadirdir.

**Tablo 6.2.** Dünya Sağlık Örgütü Guatr Sınıflandırması

Evre 0:	Palpasyon ve inspeksiyon ile guatr yok
Evre 1a	Normal, nötral duruş sırasında tiroid palpe edilebilir, ancak dışarıdan görülmez Boyun
Evra 1b	ekstansiyonda iken izlenebilen ve palpe edilebilen guatr
Evre 2	Normal nötral duruş sırasında tiroid palpe edilebilir ve görülür Uzaktan da izlenebilen dev
Evre 3	guatr

Ötiroid diffüz guatr olan hastalarda USG ile tiroid bezinin yapısı incelenebilir. Ultrasonda normal bir tiroid bezi, 1 mm'yi geçmeyen ince tanecikli izoekoik homojen bir yapı sergiler. Heterojen eko yapısı, normal arka plana kıyasla eko yoğunluğunda bir fark olduğunda kaydedilir. Tüm tiroïd anormalliklerinin yaklaşık %80-85'i tiroid bezinin yaygın hiperplazisidir. Diffüz hiperplazide ultrasonografik özellikler; artmış bir tiroid hacmi ile birlikte homojen izoekoik bir eko yapısı ve düzenli kenar boşluklarından oluşur. Doppler görüntüleme, tiroid bezi içindeki damarların yanında, göz ardı edilebilir miktarda, düzgün dağılımlı simetrik bir artış gösterebilir veya normal bir renk spektrumu genellikle görülebilir.

## Tanı

Ötiroid diffüz guatr olan hastalarda kesin veya ayrıci tanı için sT4 ve TSH, gerekirse tiroid antikorları, özellikle anti-TPO ölçülmeli bu değerlerin normal olduğu gösterilmelidir. Eğer ciddi bir IE'ne bağlı endemik guatr tablosu var ise, T4 düşük-normal, T3 normal-yüksek ve TSH normal ya da üst sınıra yakın bulunabilir. Hastaların tanısı için başlangıçta fizik muayene yöntemlerinden inspeksiyon ve palpasyon yapılmalı, guatr olup olmadığı, nodül varlığı veya şüphesi durumunda daha objektif bir değerlendirme için USG yapılmalıdır. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzu, guatr ile başvuran tüm hastalarda, ilk araştırmının bir parçası olarak tiroid bezi USG'nin yapılmasını önermektedir. Genellikle ÖDG'de tanı amaçlı tiroid sintigrafisi yapılmasına gerek yoktur.

## Korunma

Ötiroid diffüz guatr endemik bir hastalık olduğundan, halk sağlığı açısından en önemli parametre IE'ni önlemektir. İyot eksikliğini önlemeyen en iyi yolu ise iyot profilaksi yapılmasıdır. Ülkemizde IE'nin önlenmesi açısından 1999'da çıkarılan bir yasa ile tüm sofra tuzlarının iyotlanması zorunlu hale getirilmiştir. Bu bağlamda, IE olan bireylerde mutlaka iyodür tedavisi verilmesi sağlanmalıdır. İyot eksikliği olan bebek, çocuk, yetişkin, gebelik ve emzirme gibi farklı durumlarda, belirlenmiş olan farklı dozlarda iyodür tedavisi verilmelidir. Ayrıca, gebelik ve laktasyon gibi iyot ihtiyacı artmış olan risk gruplarında iyotlu tuza ek olarak iyot desteği kullanılmalıdır. İyot piyasada multivitaminler içerisinde veya folik asitle birlikte bulunıldığı gibi potasyum iyodür (KI) içeren 100 µg tabletler şeklinde de mevcuttur.

## Tedavi ve takip

Tedavide amaç, tiroid bezindeki büyümeyenin durdurulması veya büyümeye bağlı olarak ortaya çıkan basının giderilmesidir. ÖDG tedavisi için literatürde kanıta dayalı yaklaşım önerisi bulunmamaktadır. Ötiroid diffüz guatr veya toksik olmayan guatr genellikle yavaş ilerler ve semptom-suzdur; bu nedenle tedavi gerektirmez, sadece takip gerektir. Genellikle asemptomatik ve küçük ötiroid guatrı olan hastaların hiçbir özel tedaviye ihtiyacı yoktur. Uzun süreli guatrlarda ise tıbbi tedavi çok az sonuç verdiği veya hiç sonuç vermediği için halen tartışmalıdır. Bu bireylerde iyonlu tuz kullanımının hastanın kendisine yararı az olmakla birlikte diğer aile bireyleri için özellikle kendisinden küçük olanlar mutlak yararı olacaktır.

Bası semptomları veya komplikasyonları olan hastalarda, elektif şartlarda cerrahi tedavi yapılması önerilmektedir, bu tedavi total veya totale yakın tiroid bezi çıkarılmasını içermelidir. Cerrahi tedavinin avantajlı yönü, nüks oranının nispeten düşük olmasıdır. Evre 2 guatrı olan genç, orta yaşı hastalarda, bası semptomları varlığında, bezde çok sayıda nodül varlığında, malignite ve/veya malignite kuşkusunu varlığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Dev guatrlarda, özellikle genç, orta yaşı hastalarda kozmetik nedenler de cerrahi seçiminde etkili olabilir. Tiroidektomi sırasında veya sonrasında hipoparatiroidizm ve tekrarlayan laringeal sinir yaralanması gibi komplikasyonlar ortaya çıkabileceği, ek olarak, total tiroidektomi geçiren hastaların ömür boyu tiroid replasman tedavisi almaları gerekliliği unutulmamalıdır.

Diğer bir tedavi yöntemi radyoiyot ablasyonudur (RAI). Ancak ülkemizde ÖDG hastalarında RAI tedavisi sık kullanılan bir yöntem değildir. Cerrahi endikasyonu olmasına rağmen cerrahi tedaviyi reddetmiş olan, büyük bası yapan guatrlarda veya cerrahi açıdan yüksek riskli ileri yaşı hastalarda tiroid bezini küçültmek amacıyla RAI kullanılabilir. RAI tedavisi birkaç yıl içerisinde tiroid volumünde %40-60 oranında bir azalma sağlayabilmektedir.

Sonuç olarak, tedavi seçenekleri arasında her hasta için risk ve yarar dengesi gözetilerek seçim yapılmalıdır. İyot eksikliği, ÖDG'nin temel nedeni olduğu için IE'nin düzeltilmesi tedavinin ana hedefi olmalıdır. Çocuklarda ve puberte öncesinde günde 90-150 µg iyot verilmesi önerilmektedir. İyot monoterapisi yerine, erişkinlerde LT4 ve iyodun birlikte kullanılmasını öneren çalışmalarda bu tedavi ile 12-18 ay içinde tiroid bezinde belirli bir oranda küçülme olduğu bildirilmiştir. Özellikle bu tedavi şeklinin iyot alımının düşük veya sınırlı olduğu bölgelerde tiroid hacminin azaltılmasında ve yeni nodül gelişimini engellemede faydalı olduğu belirtilmiştir.

Ötiroid diffüz guatr olan hastaların takip sıklığı başlangıçta yıllık aralıklar şeklinde olmalıdır. Takipler sırasında tiroid hormonları (özellikle TSH) ölçülecek tiroid fonksiyon bozukluğu gelişip gelişmediği, ayrıca USG yapılarak tiroid bez hacminde artış olup olmadığı, yeni nodül gelişip gelişmediği incelenmelidir.

## TEMĐ Önerileri

- Ötiroïd diffüz guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir.
- İyot eksikliği düzeltildikçe guatr sıklığı azalmaktadır. İyotlu tuz proflaksi ile toplumda iyot eksikliği düzeltilebilir.
- Yetişkinlerde günlük iyot ihtiyacı 150 mcg'dır. İyot eksikliği olan bebek, çocuk, yetişkin, gebelik ve emzirme gibi farklı durumlarda, belirlenmiş olan farklı dozlarda iyodür tedavisi verilmelidir. Ülkemiz iyot eksikliği bölgesi olduğundan, profilaktik amaçla gebelik ve laktasyon döneminde iyotlu tuza ek olarak günde 100-150 µg iyot desteği verilmelidir.
- Ülkemiz için yeterli iyot alındığında, guatrogen barındırdığı bilinen besinlerin tüketimine sınırlama önerilmemektedir (karalahana vs.).
- Genellikle asemptomatik ve küçük ötiroïd guatri olan hastaların hiçbir özel tedaviye ihtiyacı yoktur. Yetişkinde ötiroïd diffüz guatr veya nodüller için LT4 tedavisi ile TSH süpresyonu tedavisi rutin olarak önerilmemektedir.
- Ancak, bası semptomları veya komplikasyonları olan hastalarda, elektif şartlarda cerrahi tedavi yapılması önerilmektedir, bu tedavi total veya totale yakın tiroid bezi çıkarılmasını içermelidir.
- Cerrahi endikasyonu olmasına rağmen cerrahi tedaviyi reddetmiş olan büyük bası yapan guatrarda veya cerrahi açıdan yüksek riskli ileri yaşlı hastalarda tiroid bezini küçültmek amacıyla RAI kullanılabilir

## Kaynaklar

1. Hoang VT, Trinh CT. A review of the pathology, diagnosis and management of colloid goitre. Eur Endocrinol 2020; 16:131-135.
2. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th revision). 2018. Link: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
3. Alkabban F, Patel B. Nontoxic Goiter. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020. Link: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482274](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482274).
4. Armstrong M, Asuksi E, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020. Link: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/)
5. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. J Endocrinol Invest 2016;39:357-373.
6. Medeiros-Neto G. Multinodular Goiter. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (eds). Endotext [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000. Link:[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285569](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285569).
7. Daukišiene D, Petkevičiene J, Klumbiūne J, Verkauskienė R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaitė A, Ceponis J, Sidlauskas V, Daugintytė-Petrusienė L, Norkus A, Zilaičiūnė B. Factors associated with the prevalence of thyroid nodules and goiter in middle-aged euthyroid subjects. Int J Endocrinol. 2017;2017:8401518.
8. Bruka I, Gjata A, Roshi E. Epidemiology of goiter and benign tumors of the thyroid gland in Albania. Mater Socimed. 2014;26:261–263.
9. Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced thyroid disorders. Drug Saf. 1995;13:46–55.
10. Al-Hureibi KA, Abdulmughni YA, Al-Hureibi MA, Al-Hureibi YA, Ghafoor MA. The epidemiology, pathology, and management of goitre in Yemen. Ann Saudi Med. 2004;24:119–123.
11. Lima MA, Tiveron FS, Santos VM, Lima LM, Silva GP, Borges MF. C-cells in colloid goiter. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 2003;58:310–314.
12. Greer MA, Studer H, Kendall JW. Studies on the pathogenesis of colloid goiter. Endocrinology. 1967;81:623–632.
13. Sheu S-Y, Görgeş R, Schmid KW. Hyperplasia of the thyroid gland. Pathologe. 2003;24:348–356.
14. Ramelli F, Studer H, Bruggisser D. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. Am J Pathol. 1982;109:215–223.
15. Qureshi IA, Khabaz MN, Baig M, Begum B, Abdelrehaman AS, Hussain MB. Histopathological findings in goiter: A review of 624 thyroidectomies. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36:48–52.
16. Salvatore D, Davies T, Schlumberger M, et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H, (eds) Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Elsevier. 2015;333–368.
17. Sencha A, Patrunov YN (eds). Thyroid Ultrasound: From Simple to Complex. Basel: Springer International Publishing; 2019; 65–103.

## HİPOTIROİDİ: TANI VE TEDAVİSİ

### Tanım

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroïd hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile karakterize bir hastalıktır.

Hipoitroidi bozukluğunun kaynaklandığı dokulara göre 3 grupta sınıflanır:

**Primer hipotiroidi:** Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı,

**Sekonder hipotiroidi:** TSH yetersizliğine bağlı,

**Tersiyer hipotiroidi:** TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidide, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir.

### Tanı

Çoğu zaman hipotiroidide özgü klinik belirti ve bulgular olmadığı için, tanı tamamen biyokimyasal testlere dayanılarak konulur.

Primer aşıkâr hipotiroidi de serum TSH yüksek ve serum sT4 düzeyi düşüktür. Serum sT4 düzeyinin normal, serum TSH düzeyinin yüksek olduğu durumlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır.

TSH üst sınırı genç erişkin popülasyonda 4 mIU/L kabul edilir.

Serum T4 değerleri alt sınırı için laboratuar referans aralığı dikkate alınmalıdır

Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir.

### Epidemiyoloji

Hipotiroidi görülme sıklığı popülasyona ve tanı kriterlerine göre değişmektedir. ABD'de yapılan "NHANES III" çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı aşıkâr hipotiroidi için %0,3 olarak rapor edilmiştir. Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000'de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotiroidi, kadınlarda erkeklerle oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir.

## Etyoloji

Hipotiroidi tanısı alan vakaların %99'u primer hipotiroididir. Nadiren hipotalamo-hipofizer aks-taki problemlerden kaynaklanır. Hipotiroidi tanısı konulan her olguda, hipotiroidinin nedeninin mutlaka araştırılması gereklidir. Hipotiroidi etyolojisinin belirlenmesi şu acılardan onemlidir: 1) Önemli bir kısmında tedavi gerekmeyen Sessiz (ağrısız) tiroidit gibi tiroiditlerin geçici hipotiroidilerinin ekarte edilmesinde, 2) ilacı kesmek tedavi için yeterli olabildiği ilaca bağlı hipotiroidi durumlarında, 3) hipotiroidi hipotalamus veya hipofiz bezi hastalıklarının erken saptanmasında olabilir.

Tablo 7.1'de hipotiroidi nedenleri özetlenmiştir.

**Tablo 7.1.** Hipotiroidi nedenleri

### Primer hipotiroidi

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Tiroid cerrahisi
- RAI veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası
- Ciddi iyot eksikliği veya iyot fazlalığı
- Tiyonamidler, lityum, amiodaron, IF- $\alpha$ , IL-2, perklolorat, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)
- Riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis
- Postpartum tiroidit
- Sessiz (ağrısız) tiroidit
- Subakut (granülamatöz) tiroidit
- Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar

### Santral hipotiroidi (Sekonder, Tersiyer)

- Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofaringioma vb.)
- İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülamatöz)
- İnfiltratif hastalıklar
- Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)
- Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya işinlemesi

## Tiroid Hormon Direnci

Dünyada hipotiroidinin en sık nedeni şiddetli iyot eksikliğidir (İE). Iyot eksikliği olmayan bölgelerde en çok görülen neden ise kronik otoimmun tiroidittir (Hashimato tiroiditi)

Kronik otoimmün tiroidit, kadında erkeklerle oranla 7-8 kat daha fazla görülmektedir. Hipotiroidi; tiroid cerrahisi, RAI ablasyon tedavisi sonrası da gelişebilmektedir. Postpartum, sessiz, subakut veya sitokin aracılığılı tiroiditler sırasında kalıcı veya geçici hipotiroidi oluşabilmektedir. Daha az sıklıkla infiltratif ve infeksiyöz hastalıklar, boyun bölgesinin dışarıdan işinlanması, tiroid disgenezisi, tiroid hormon sentezinde biyokimyasal kusurlar hipotiroidide neden olabilir.

Antitiroid ilaçlar, lityum, doğal veya sentetik guatrogenik kimyasallar, TKİ, IL-2 ve IF- $\alpha$  gibi ilaçların kullanımı da hipotiroidi yapabilmektedir.

Santral hipotiroidi, yetersiz TSH salınımı sonucu gelişir. Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vs.), inflamatuvar (lenfositik, granülomatöz), infiltratif hastalıklar, hemorajik nekroz (Sheehan sendromu), hipofiz cerrahisi veya hipofiz bölgesinin ışınlanması santral hipotiroidiye neden olabilmektedir. Santral hipotroidili olgularda serum TSH düzeyi düşük, normal, nadiren de hafifçe yüksek olabilmektedir. Bu olgularda serum sT4 düzeyi düşükluğunun saptanması önemlidir. Hipotroidili olguların önemli bir kısmına otoimmün kronik tiroidit söz konusu olduğu için otoimmün kökenli bazı hastalıklar Tip 1 diabetes mellitus, pernişiyöz anemi, Addison hastalığı, myastenia gravis, çölyak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi hipotiroidiye eşlik edebilir. Hipotiroidi nadir olarak da tiroid hormonuna doku düzeyinde direnç sonucu ortaya çıkabilmektedir.

## Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Hipotiroidide belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik olaylarda yavaşlama ve glukozaminoglikanların intertisiyel dokuda birikimi sonucu açığa çıkar. İzlenen belirtiler, tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve tiroid hormon eksikliğinin çıkış hızına bağlı oldukça değişkenlik gösterir. Santral hipotiroidide klinik belirtiler primer hipotiroidide görülene benzer; santral hipotiroidide, hipogonadizm ve adrenal yetmezlik gibi diğer endokrinolojik efsiklikler de tabloya eşlik edip hipotiroidi belirtilerini maskeleyebilir.

Hipotiroidide görülen belirti ve bulgular hipotiroidiye özgü değildir. En sık görülenleri; cilt kuruluğu, kolay üşüme, yorgunluk, seste değişiklik ve kabızlıktır. Diğer belirti ve bulgular; bradikardi, yavaş konuşma, gözaltılarında ve yüzde şişme, kilo alma, terlemede azalma, saç dökülmesi, solukluk, unutkanlık, konsantrasyonda azalma, depresyon, sinirlilik, dilde büyümeye, iştahsızlık, çarpıntı, işitmekte azalma, âdet düzensizlikleri, kas ağruları ve kramplarıdır. Ciddi hipotroidili olgularda, perikardiyal ve plevral effüzyonlar tabloya eşlik edebilir.

Daha nadir olarak ciddi hipotroidili hastalarda; karpal tünel sendromu, uykú apnesi, galaktore veya galaktore olmaksızın hiperprolaktinemi ve hiponatremi izlenebilir.

Hipotiroidide izlenen belirti ve bulgulara Tablo 7.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.2.** Hipotiroidizmde belirti ve bulgular

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik olaylarda yavaşlama	Halsızlık, yorgunluk, kolay üşüme, efor dispnesi, kilo alma, algılama zorluğu, unutkanlık, kabızlık, büyümeye gecikmesi, el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması	Hareketlerde ve konuşmadada yavaşlama, tendon refekslerinin gevşeme süresinde uzama, bradikardi, karotenemi
İntertisiyel dokuda madde birikimi	Cilt kuruluğu, Ses kısıklığı, Ödem	Kalın kaba deri, yüzde şişme, kaşlarda dökülme, göz çevresinde ödem, dilde büyümeye
Digerleri	İşitmede azalma, kas ağruları, kramplar, uyuşmalar, depresyon, menoraji, eklem ağrısı, puberte gecikmesi	Diastolik hipertansiyon, pleural ve perikardiyal efüzyon, assit, galaktore

## Tanı

Hipotiroidiye özgü klinik belirti olmadıktan, tanı biyokimyasal hormon ölçümlerine dayalıdır. Primer hipotiroidi düşünülen olgularda ilk istenecek test serum TSH düzeyi ölçümüdür. Serum TSH düzeyi yüksek olarak bulunduğuunda, serum TSH düzeyinin tekrarı ile birlikte serum serbest T4 düzeyine bakılmalıdır.

Aşıkâr hipotiroidide serum TSH düzeyinde yükselme, serum sT4 düzeyinde düşme ile birliktedir. sT3 düzeyleri deiyodinazların kompansasyonu nedeni ile genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normal bulunur. sT3 düzeylerinin de düşük bulunması derin aşıkâr hipotiroidi anlamına gelir.

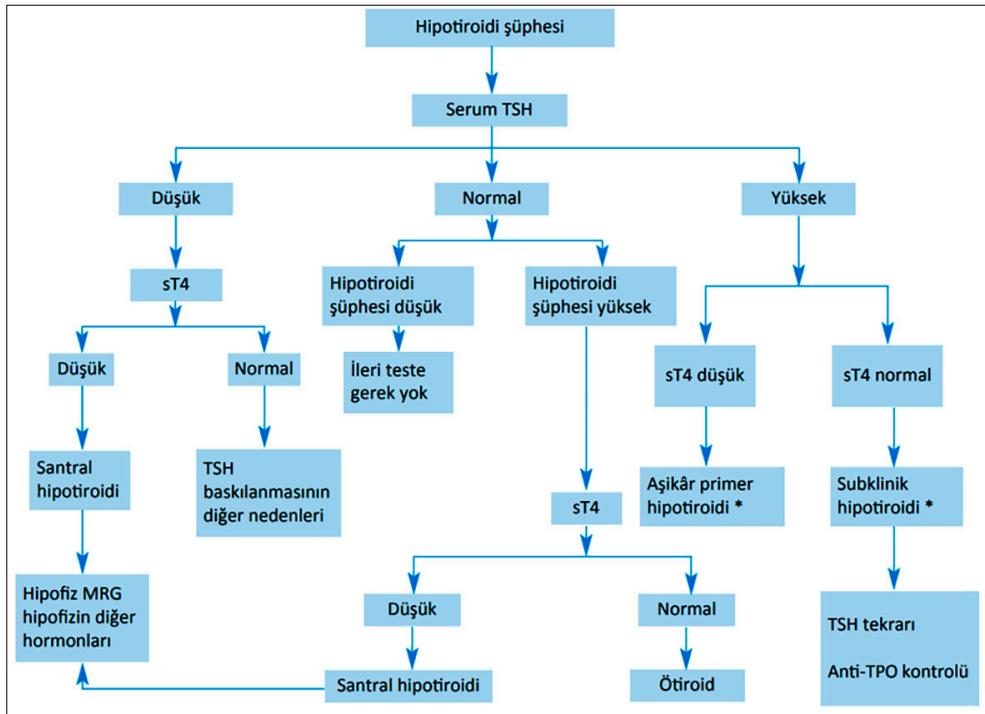
Serum sT4 düzeyi düşüklüğü ile birlikte serum TSH düzeyinin düşük veya sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal olması, santral hipotiroidiyi akla getirmelidir.

Serum TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte serum sT4 düzeyinin normal olması subklinik hipotiroidiyi düşündürür.

ATI tedavisi alan veya hipertiroidi nedeni ile cerrahi veya RAI tedavisi sonrası dönemde, TSH baskılaması aylarca devam edebileceğinden, serum serbest T4 ölçümü tanı için bu periyotta daha değerli olabilir.

TSH düzeyinin üçüncü kuşak IRMA yöntemi ile ölçümünün özgünlük ve duyarlılığı yüksektir. Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra, etiyolojik nedeni belirlemek için otoimmün kökenli düşünülen olgularda tiroid otoantikorlarından anti-TPO ölçümü önerilmektedir.

Hipotiroidi şüphesinde tanı yaklaşımı Şekil 7.1'de verilmiştir.



**Şekil 7.1.** Hipotiroidzmli olgularda tanısal yaklaşım

\*Primer aşıkâr veya subklinik hipotiroidi saptanan tüm hastalar en azından tedavi başında bir kez, ancak daha sonra takipler sırasında US ile mutlaka değerlendirilmelidir.

### Hipotiroidi taraması:

Hipotiroidide uyan belirti ve bulguları olan olgular, tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Semptomları olmayan olgularda rutin tarama yapılması risk faktörleri varlığında önerilmektedir. Hipotiroidi açısından değerlendirilmesi gereken riskli durumlar Tablo 7.3'te verilmiştir.

**Tablo 7.3.** Hipotiroidzm açısından değerlendirilmesi gereken riskli durumlar

- 60 yaş üzeri kadınlar
- Gebe veya gebelik planlayan kadınlar
- Tekrarlayan düşük, ölü doğum hikayesi
- RAI tedavisi veya boyun bölgesine radyasyon alanlar
- Tiroid cerrahisi geçirenler
- Tip 1 diabetes mellituslu hastalar
- Otoimmün hastalığı olanlar (Vitiligo, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit)
- Down sendromu
- Turner sendromu
- Ailede OİTH öyküsü olanlar
- Guatr ve/veya anti-TPO pozitifliği
- Lityum, amiodaron, IF- $\alpha$ , sunitinip, sorafenib ve diğer TKİ'leri kullananlar
- Açıklanamayan hipercolesterolemİ
- Açıklanamayan anemi
- Kalp yetmezliği

## Tedavi

Aşikar hipotiroidi tanısı alan tüm vakalar levotiroksin replasman tedavisi almalıdır.

Serum TSH düzeyinin 10 mU/L olduğu bütün olguların tedavi edilmesinde genel bir fikir birliği vardır.

biyolojik olarak aktif olan T3 hormonu, T4'den oluştugundan hipotiroidi tedavisinin temeli, L-tiroksin (LT4) dir. Yarı ömrü uzunluğu (yaklaşık bir hafta), günde bir kez kullanımı ile uygun T4 ve T3 kan düzeyi sağladığından tek başına replasman olarak yeterli olabilmektedir.

LT4'ün günlük doz gereksinimi yaş, cins ve vücut ağırlığına göre değişmektedir. Kısmi tiroid fonksiyon rezervi olan olgularda, başlangıçta ortalama ihtiyaç 1.2-1.6 µg/kg (yaklaşık 75-100 µg/gündür). Tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda ve santral hipotiroidisi olnarda daha yüksek dozlar (100-250 µg/gün) gerekebilir

Genç hastalarda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir. Yaşı 60 üzeri koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan aşikar hipotiroid olgularda başlangıç dozu 50 µg/gün, koroner kalp hastalığı varsa 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Tedaviye başladıkten sonra, doz ayarlaması 4-8 haftalık periodlar ile TSH ölçümü ile yapılmalıdır. LT4 doz artışının 12,5-25 µg/gün olarak yapılması ve doz değiştirildikten sonra yeni ölçüm için 6-8 hafta beklenmesi uygundur.

Hedef doza ulaştıktan 8-10 hafta sonra TSH değerlendirilmeli ve gerekirse 12,5-25 µg/gün doz artımı-azaltımı yapılmalıdır. Uygun doza ulaştıktan sonra, olguların izlemi 6-12 aylık sürelerde serum TSH düzeyleri ölçülecek yapılmalıdır.

Yaşlıda 12,5-25 µg/gün dozları başlayarak 7-10 içinde bir 12,5 µg/gün olarak doz artırılmalı ve hasta olası göğüs ağrısı açısından uyarılmalıdır.

Santral hipotiroidi tablosunda levotiroksin dozu 1,6 µg/kg hesaplanarak tedaviye başlanabilir takipler ve doz ayarlamaları sT4 düzeylerine göre yapılmalıdır. Sentral hipotiroide TSH ölçümü takiplerde yardımcı olmaz.

Santral hipotiroidili olgularda, adrenal yetmezlik de tabloya eşlik ediyorsa önce mutlaka glukokortikoid replasmanı verilmeli, sonra tiroid hormonu başlanmalıdır. Tersi yapılrsa tiroid hormon ihtiyacı daha da artacağı için sorun yaşanabilir.

## Tedavi hedefi

LT4 replasman tedavisinde amaç TSH hedefine ulaşmaktır. TSH hedefi yaşa göre değişkendir. Genç ve orta yaşlıarda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/L olmalıdır. Yaşlıarda ise ( $\geq 65-70$  yaşı) hedef TSH 3-6 mU/L olarak alınabilir. Çok yaşlıarda ( $> 80-85$  yaşı) TSH  $\leq 10$  mU/L hedef olarak belirlenmelidir.

Gebelik planlayan olgularda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/L olabilir.

Hipotirodiye ait bazı klinik değişikliklerin, serum TSH düzeyi normale bile birkaç ay içinde normale dönebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

## Levotiroksin kullanımında dikkat edilmesi gerekenler

LT4, aç karına daha iyi emildiği için ilaç öğünden en az 30 dakika önce bir miktar su ile içilmelidir. Bazı özel durumlarda gece yatarken, son yemekten üç-dört saat sonra boş mideye alınabilir. Mümkinse tedavide başlangıcında kullanılan ticari preparat ile devam etmeli ve preparat değişiminden kaçınılmalıdır.

Tiroid hormonunun emilimini, proteinlere bağlanması ve metabolizmasını etkileyebilecek yeni ilaçlar başlandığında, gerekli aralık bırakılmalı ve 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi ölçülecek doz ayarlamalıdır (Bkz. Bölüm: Tiroid ve İlaçlar).

Tiroid hormonu ile birlikte demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. H. pylori gastriti, atrofik gastrit, Çölyak hastalığı gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında doz gereksinmesi artabilir.

Günlük doz 200 µg üzerine çıkan olgularda, uygun TSH düzeyi sağlanmadı ise hasta uyumsuzluğu veya emilim sorunları düşünülmelidir. Tiroid hormon replasman tedavisi alanlarda %20 oranında aşırı doz kullanımı bildirildiğinden tedavide aşırı dozdan, kardiyovasküler sistem, kemik ve duygulanım bozukluğu gibi yan etkiler nedeni ile kaçınılmalıdır (Bkz. 7. Bölüm Subklinik Hipotiroidi).

Hipotiroidili LT4 tedavisi alan olguların %5-10'unda uygun TSH düzeyine rağmen semptomlar devam etmektedir. Bu tip olgularda LT3+LT4 kombine tedavisi düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, T3+T4 kombine tedavisinin LT4 tedavisine üstün olduğuna yönelik kanıtlar yetersizdir. Tiroid ekstresi ve T3 kullanılmamalıdır.

LT<sup>4</sup>'ün emilimi mide asidinden etkilendiğinden, son zamanlarda LT<sup>4</sup> yumuşak jel kapsülleri ve likit formları tedavide denenmektedir. Malabsorbsiyon durumlarında, barsak rezeksiyonlarında, bariyatrik cerrahi sonrasında bu formların daha yararlı olabileceği yönelyik yineler mevcuttur.

## Yaşlı Hastalarda Hipotiroidi ve Tedavisi

Yaşlı hastalarda hipotiroidi nispeten sık görülmektedir; kadınların %5-20'sini, erkeklerin %3-8'ini etkileyebilmektedir. Yaşlılarda hipotiroidinin en sık görülen nedenleri; OİTH'ye bağlı tiroid hasarı, tiroid cerrahisi, RAI tedavisi, amiodaron, sitokinler ve lityum gibi ilaçlardır. Hastalığa özgü klinik belirti ve bulgu olmadığından, gerekli olgularda tanı için serum TSH düzeyi bakılmalıdır. Serum TSH düzeyi yüksek olan olgularda tercihen 1-2 ay sonra bir kez daha TSH ölçümü, serbest T<sub>4</sub> düzeyi ve anti-TPO antikorları istenmeli ve tanı doğrulanmalıdır.

NHANES III çalışmasına göre; yaşla birlikte TSH düzeyi artmaktadır, bu nedenle yaşlı olgularda hipotiroidi tanısı için, o yaş için referans değerlerin üst sınırı kullanılmalıdır. NHANES III çalışmasına göre; yaşlı olguların %70'inde TSH düzeyi 4,5 mU/L'nin üzerinde bulunmuştur.

Sağlıklı 80 yaşın üzerine olan olgularda, TSH üst sınırı 6-8 mU/L kadar olabilir. Serum TSH düzeyinin >10 mU/L'nin üzerinde olduğu olgularda tedavi başlanmalıdır. Tedavide LT<sup>4</sup> kullanılır.

Başlangıç dozu 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Doz 7-10 günde bir 12,5 µg/gün olarak artırılmalı ve hedeflenen doza ulaştıktan 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi ölçülecek doz ayarlaması yapılmalıdır, dozlarda artışın 12,5-25 µg/gün olarak yapılması uygundur. Doz değişiminden 6-8 hafta sonra TSH ölçülecek yeni dozun yeterliliği araştırılır. Yaşlılarda ( $\geq 65$ -70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/L olarak alınabilir. Çok yaşlılarda ( $>80$ -85 yaş) TSH  $\leq 10$  mU/L hedef olarak belirlenmelidir.

## TEMĐ Önerileri

- Hipotiroidi tedavisinde Levotiroksin kullanılması önerilir.
- Planlanan doz yaklaşık 1,2-1,8 µg/kg/gün olarak düşünülebilir, ancak hastadan hastaya tanı anındaki TSH'den bağımsız olarak ihtiyaç çok farklı olabilir.
- Genç olgularda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir.
- Yaşlı hastalarda, özellikle koroner kalp hastalığı olan olgularda başlangıç dozu 12,5-25 µg/gün olmalıdır.
- Doz artımı 12,5-25 µg/gün olmalıdır.
- Tedavi hedefine 6-8 hafta aralıklarla ölçülen TSH düzeyi ile ulaşılır.
- TSH hedefi genç ve orta yaşılıarda 0,4-2,5 mU/L, yaşılıarda ise ( $\geq 65$ -70 yaş) TSH 3-6 mU/L'dir.
- Çok yaşılıarda ( $>80$ -85 yaş) TSH  $\leq 10$  mU/L hedef olarak belirlenmelidir.
- Gebelik planlanan olgularda da hedef 0,4-2,5 mU/L olabilir, ancak düşük tarafa doğru tutulması konsepsiyon anından ölçüme kadar geçen dönemde TSH'nin ilk trimester üst sınırı olan 2,5 mU/L'nnü üsténe çıkışmasını engelleleyebilir.
- Santral hipotiroidide izlem ve doz ayarlaması serum sT4 düzeyi ölçülerek ve hastanın kliniği ile yapılır.
- Replasman dozu ayarlandıktan sonra, hasta izlemi 6-12 ay aralıklarla yapılmalıdır.
- Tedavide mümkünse aynı ticari preparatla devam edilmelidir. İlaç değiştirilmek zorunda kalınrsa, değişiklikten 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi kontrol edilmelidir.
  
- **Ne zaman endokrinoloji uzmanına danışılması gereklidir?**
- Primer hipotiroidi çok sık görülen bir durum olup, iç hastalıkları uzmanı veya aile hekimleri tarafından da tedavi edilebilirler. Ancak, aşağıda sıralanan durumlarda endokrinoloji uzmanına danışmak gereklidir;
- Hipotiroidi şüphesi olan bebekler ve çocuklar
- Tedavi dozunun ayarlanması olmadığı olgular
- Gebelik
- Gebelik planlayanlar
- Kalp hastalığı olanlar
- Tiroïd bezinde nodül bulunması
- Hipofizer hastalık veya adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik hastalıkların olması
- Tiroïd testlerinde uyumsuzluk
- İlaçlarla oluşan hipotiroidiler

## Kaynaklar

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
2. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007; 17:1211-1217.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:839-847.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.

5. McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery* 2000; 128:994-999.
6. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, et al. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated. *J Nucl Med* 1982; 23:978-982.
7. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1572-1577.
8. Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 2007; 17:351-356.
9. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-2992.
10. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366-370.
11. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
12. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician* 2012;86:244-25.
13. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, de Andrade NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H, on behalf of the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57:265-99.
14. Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1214-1222.
15. Gregory BA, Anthony WP. Hypothyroidism and thyroiditis In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.416-48.
16. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. Who treat and how. *Drugs* 2012;72(1):17-33.
17. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
18. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.
19. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004;27:897-903.
20. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-8.
21. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T<sub>4</sub> +L-T<sub>3</sub> in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55-71.
22. Formenti AM, Daffini L, Pirola I, et al. Liquid levothyroxine and its potential use. *Hormones* 2015;14(2):183-89.
23. Jonklaas J, Bianco AC, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;2412:1670-751.
24. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714-1720.
25. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
26. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005;22(1):23-38.
27. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-1562.
28. Hennessey JV, Espaillat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-1673.

## SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

Subklinik hipotiroidizm, biyokimyasal olarak yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi varlığında serum serbest tiroksin (T4) düzeyinin normal olması olarak tanımlanır.

### Epidemiyoloji

Populasyon temelli çalışmalarında subklinik hipotiroidi prevalansı %4-15 arasında rapor edilmiştir. İyot durumu, yaş ve cinsiyet hastalığın görülme sıklığını etkileyen faktörlerdir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde subklinik hipotiroidi toplumun %10'unu etkiler. Kadınlarda erkeklerde göre daha sık görülür. Prevelans yaşla birlikte artar, Ancak tiroid hastalığı olmayan bireylerde yaşla birlikte serum TSH düzeyi için normalin üst sınırı da artacağından, tanıda yaş ile uyumlu referans aralığı kullanılmadığında prevalansın olduğundan fazla tahmin edilmesine neden olabilir. Bir çalışmada 70 yaş üzeri bireylerde yaşa göre TSH referans aralıkları kullanıldığında prevalans %29.6'dan % 3'e düşmüştür.

### Etiyoloji

Subklinik hipotiroidi nedenleri aşıkar hipotiroidi ile benzerdir. En sık nedeni otoimmün Kronik lenfositik tiroiditdir (Hashimoto). Diğer önemli nedenler arasında Graves hastalığı nedeniyle radyoaktif iyot veya antitiroid ilaç tedavisi, kısmi tiroidektomi, baş boyun bölgesine eksternal radyoterapi, aşıkar hipotiroidide yetersiz levotiroksin replasman tedavisi ve tiroid metabolizmasını etkileyen ilaçlar bulunur (Tablo 8.1).

### Klinik bulgular

Subklinik hipotiroidili hastaların çoğunda serum TSH düzeyleri <10 mU/L'dir ve asemptomatik seyreder.. Bazı hastalarda, yorgunluk ve kabızlık gibi hipotiroidizmi düşündüren belirsiz, spesifik olmayan semptomlar izlenebilir. Özellikle, yaşlı hastalar asemptomatik gibi görünse de, birçok ötiroid yaşlı bireyde kuru cilt, kabızlık ve düşük enerji dahil olmak üzere hipotiroidizmle ilişkili olarak yorumlanabilecek semptomlar da vardır. Ancak bu bulgu ve belirtilerin serum TSH düzeyi ile açıklanması zordur. Toplum temelli bir çalışmada 65 yaş üstü bireylerde subklinik hipotiroidizmin depresyon, anksiyete veya bilişsel fonksiyonlar ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

### Tanı

Subklinik hipotiroidizmin tanısı yalnızca biyokimyasal testlere dayanır. Subklinik hipotiroidi tanısı yüksek TSH ve eşzamanlı ölçülen normal T4 düzeyi ile konulur. Tiroid hastalığı için ilk tarama testi serum TSH'dur. Serum TSH konsantrasyonu yüksek saptanmış ise subklinik hipotiroidi tanısı konulmadan önce serum serbest T4 ile birlikte TSH ölçümü tekrarlanmalıdır. Serum TSH konsantrasyonu geçici olarak yükselebileceğinden, tanımı doğrulamak için 1-3 ay sonra serum TSH düzeyi tekrar ölçülmelidir.

Ovulatuar disfonksiyon ya da infertilite nedeniyle izlenen kadınlarda tanıda serum TSH düzeyi için referans aralığı, gebeliğin birinci trimesterindeki değerler kullanılmalıdır (0.1-2.5 mU/L). Gebelerde ise serum TSH gebeliğe özgü referanslar kullanılarak değerlendirilmelidir.

Subklinik hipotiroidinin aşikar hipotiroidiye ilerleme oranı yıllık % 2-4, hipotiroidi kümülatif insidansı ise %33-55 arasında değişmektedir. Tedavi kararı net olmadığından ve aşikar hipotiroidiye ilerleme olasılığı konusunda fikir vereceğinden tiroid otoantikor ölçümü (anti TPO) ve tiroid ultrasonografisi subklinik hipotiroidi hastalarının yönetiminde faydalı olacaktır. Altta yatan hastalık (otoimmün tiroidit, radyoaktif iyot tedavisi) aşikar hipotiroidizm riskinin de belirleyicisi olabilir.

Aşikar hipotiroidiye ilerleme riski, başlangıçtaki serum TSH konsantrasyonu ( $TSH > 12-15 \text{ mU/L}$  olduğunda artar) ve tiroid otoantikor (anti-TPO) varlığı ile ilişkilidir.

Subklinik hipotiroidinin spontan iyileşme olasılığı vardır. Antitiroid antikorları negatif, TSH düzeyi  $< 10 \text{ mIU/L}$  olan vakalarda tanıdan sonraki 1-2 yıl içinde TSH düzeylerinin normale gerilediği izlenebilir.

**Tablo 8.1.** Subklinik hipotiroidi nedenleri

**Hafif tiroid yetmezliğine bağlı subklinik hipotiroidizm**

- Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Aşikar hipotiroidide yetersiz levotiroksin replasman tedavisi
- Lobektomi sonrası
- Antitiroid ilaç veya radyoyiyot tedavisini takiben
- Baş ve boyuna bölgесine uygulanan eksternal radyoterapi sonrası
- İnfiltratif bozukluklar (amiloidoz ve Riedel tiroiditi vb)
- Subakut (granülomatöz) tiroidit atağı sonrası
- İlaca bağlı (lityum karbonat, amiodaron, radyokontrast ajanları, interferon alfa)
- Tirozin kinaz inhibitörleri, immun kontrol noktası inhibitörleri
- Santral hipotiroidi

**Tirotropin düzeylerinde fizyolojik geçici yükselişler**

- Şiddetli tiroid dışı hastalık sonrası iyileşme dönemi
- Tiroiditlerin iyileşme döneminde
- Ötiroid bireylerde kronik levotiroksin tedavisinin kesilmesini takiben
- Serum tirotropin düzeyinde mevsimsel (kış mevsimi) artışlar

**Gerçek subklinik hipotiroidizm olmayan yüksek serum TSH düzeyleri**

**Yaygın nedenler**

- Tiroid hastalığı olmayan yaşlı kişilerde artış
- Tipik olarak vücut kitle indeksi 40'ın üzerinde olan, belirgin obezitesi olan hastalarda artışlar
- Yaygın olmayan nedenler
- Heterofilik antikorlar veya makroTSH
- Tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik

## Subklinik hipotiroidi ile ilişkili klinik sonuçlar

Kardiyovasküler anormallikler (sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ve bozulmuş vasküler gevşeme) hem evre 1 ( $TSH=4.5\text{--}9.9 \text{ mU/L}$ ) hem de evre 2 ( $TSH\geq10 \text{ mU/L}$ ) subklinik hipotiroidi hastalarında tanımlanmıştır. Sol ventrikül gevşeme hızının yavaşlaması, egzersiz sırasında ventrikül dolumunu bozarak sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna yol açabilir. Ayrica artmış sistemik vasküler direnç ve değişmiş endotel aracılı vazorelaksasyon ve vasküler kompliyans gibi vasküler anormallikler de bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidizm, inflamasyon belirteçleri ve endotel disfonksiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar yüksek TSH ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Subklinik hipotiroidi, özellikle serum  $TSH>10 \text{ mU/L}$  olduğunda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde ötiroid bireylerle karşılaşıldığında  $TSH>10 \text{ mU/L}$  olan hastalarda kalp yetmezliğinde de anlamlı artış saptanmıştır. İnme ile ilgili yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidi ile bir ilişki bulunmamıştır. Mortalite üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar ise sonuçlar çelişkilidir.

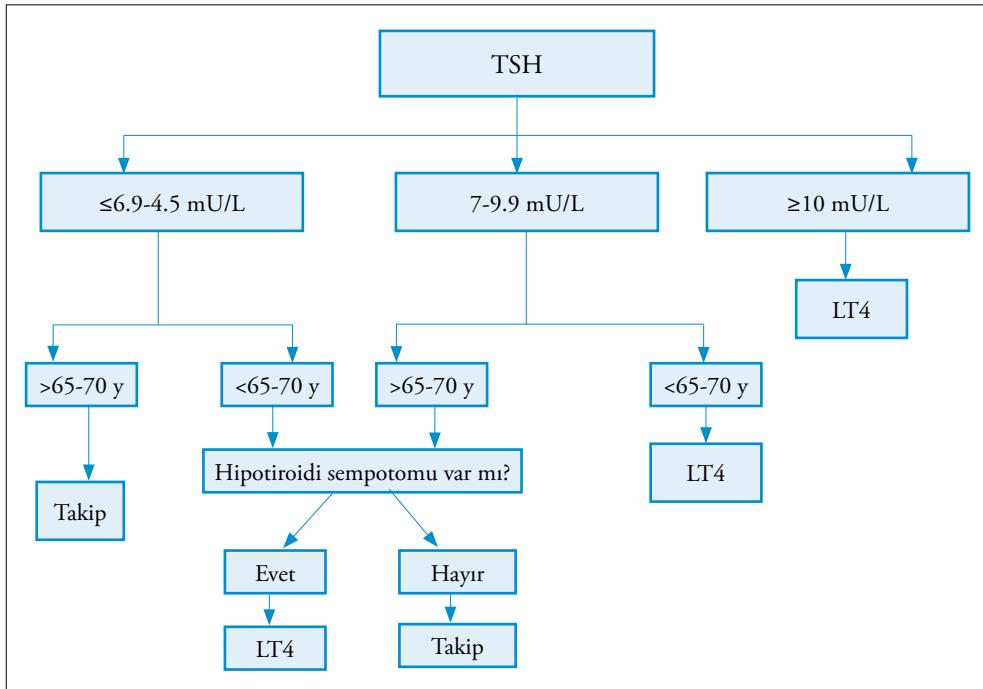
Subklinik hipotiroidinin fertilité üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir. Ovulatuar disfonksiyonu olan 244 infertil kadının değerlendirildiği bir çalışmada subklinik hipotiroidi oranı sağlıklı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yardımcı üreme yöntemlerinin değerlendirildiği bir meta analizde ise subklinik hipotiroidili kadınlarda LT4 tedavisi ile gebelik ve canlı doğum oranları arasında pozitif bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Amerikan Tiroid Birliği olası yararları kabul edilebilir yan etkierinden daha yüksek olduğundan infertil kadınlarda  $TSH<2.5 \text{ mU/L}$  olacak şekilde LT4 replasman tedavisi önermektedir.

## Tedavi

Subklinik hipotiroidizmin tedavi gerektirip gerektirmediği konusunda bir fikir birliği yoktur. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar subklinik hipotiroidizm ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak subklinik hipotiroidizmde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için levoftiroksin (LT4) kullanımının yararlı etkileri ortaya konmamıştır. LT4 tedavisinin lipidler üzerindeki etkisi de belirsizdir. LT4 tedavisi yalnızca daha genç (gebelik, infertilite, TPOAb pozitifliği gibi) veya kardiyovasküler hastalık riski daha yüksek olan hastalar gibi belirli alt grupparda fayda sağlayabilir. Bu nedenle tedavi kararı hastanın yaşı, serum TSH düzeyi, semptom varlığı, yüksek kardiyovasküler hastalık riski ve diğer eşlik eden hastalıklara göre bireyselleştirilmelidir (Şekil 8.1).

LT4 tedavisine başlarken iki yaklaşım söz konusudur. Birincisi özellikle yaşlı ve alta kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda 25-50 mcg/gün düşük dozda LT4 başlamaktır. Diğer ise genç ve Hashimoto tiroiditi olan olgularda tam replasman dozunun altında ( $1.0 \text{ mcg/kg/gün}$ ) bir dozla başlamaktır. Serum TSH düzeyi 6 hafta aralıklarla kontrol edilerek ilaç dozu titre edilir.

Tedavinin amacı serum TSH düzeyini normal referans aralığına düşürmektedir. TSH hedefi genç ve orta yaşlı hastalarda  $0.5\text{--}2.5 \text{ mU/L}$ , 65 yaş üst hastalarda ise  $3\text{--}6 \text{ mU/L'dir}$ . Tedavi hedefine ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık periyotlarla takip edilmelidir.



**Şekil 8.1.** Subklinik hipotiroide tedavi algoritması

### TEMĐ Önerileri

- Subklinik hipotiroidi tanısında, serum TSH düzeyi 1-3 aylık aralıklarla en az iki defa ölçülmerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir.
- Ovulatuvar disfonksiyonu veya infertilitesi olanlarda tanı için gebeliğin ilk trimesterindeki referans TSH aralığı kullanılmalıdır ( $0,1-2,5 \text{ mU/L}$ ).
- Gebelerde tanı için trimester spesifik TSH referans aralıkları kullanılmalıdır.
- TSH  $\geq 10 \text{ mU/L}$  olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- TSH  $4.5-9.9 \text{ mU/L}$  olan hastalarda semptom ve ek risk faktörlerine göre karar verilmelidir.
- LT4 serum TSH düzeyi, yaş ve komorbid duruma göre başlanmalıdır.
- Hedef TSH yaş ve eşlik eden klinik duruma göre bireyselleştirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. <http://www.uptodate.com> (Accessed on February 2024).
2. Hashimoto K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine J.* 2022;69(7):725-738.
3. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2019;322(2):153-160.
4. Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):129-141.
5. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism outcomes and management guidelines a narrative review and update of recent. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(3):351-365.
6. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Front Endocrinol.* 2020;21:11:591588.
7. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;19:8(1):30.
8. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism. *Medicina.* 2020;19;56(1):40.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389.
10. Abolovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:279.



## HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ

### Giriş

Hipertiroidi tiroid bezinden fazla hormon sentez ve salgısıyla karakterize iken tirotoksikoz kaynaklarından bağımsız olarak fazla miktarda tiroid hormonunun oluşturduğu klinik bulgulara denir. Tirotoksikoz subklinik veya aşıkar olabilir. Genel (subklinik ve aşıkar) hipertiroidizm prevalansı Avrupada %0,8, ABD’de %1,3; aşıkar hipertiroidi prevalansı ise Avrupada %0,5-0,8, ABD’de %0,5 olarak bildirilmektedir. Sıklığı yaşıla artar ve kadınlarda daha sıktır (Tablo 9.1).

**Tablo 9.1.** Tirotoksikozun klinik bulguları

Tirotoksikozda klinik bulgular	
Kalp hızında artış (Taşikardi)	Osteoporoz
Aritmiler (supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon)	Hiperkalsemi
Sıcak intoleransı	Kalp yetmezliği
Terleme	Nefes darlığı
Kilo kaybı	Diyabetiklerde glisemik kontrolde bozulma
Sinirlilik, emosyonel labilité, hiperkinezı	
İnce tremor	
Güçsüzlük, halsizlik	
Göz kapağı retraksiyonu	
Bağırsak hareketlerinde hızlanma	
Adet düzensizliği	

### Tanı

Öncelikle anamnez ve fizik muayene bulguları tirotoksikozla uyumlu olan hastalarda ilk istenecek laboratuvar testi TSH ve serbest T4 (sT4) olmalıdır. Hastanın kliniği tirotoksikozu düşündürüyorsa FT3 te ilk vizitten istenmelidir. Aşıkar hipertiroidide TSH baskılı, sT4 ve sT3 yüksektir. TSH baskılı iken serbestlerin normal olduğu duruma subklinik tirotoksikoz denir. Bezde üretimin arttığı durumlarda (hipertiroidi) T3 yüksekliği daha belirgin iken yıkıma bağlı nedenlerde T4 artışı daha ön plandadır. Yüksek doz biotin kullanımı laboratuvar olarak hipertiroidiyle karışabilecek sonuçlara yol açabileceğiinden hastanın öyküsünde biotin kullanımı varsa 48 saat önceden kesilmesi önerilir. Tiroid hormon düzeyleri artmış iken TSH normal veya yüksek ise TSH salgılayan adenom veya tiroid hormon direnci düşünülmelidir.

Laboratuvar olarak tirotoksikoz tanısı konduktan sonra en kritik ayırt ettirici test radyoaktif iyot uptake (RAIU) testidir. Radyoaktif iyot uptake artmış veya yüksek/normal olan olgularda artmış hormon üretimi düşünürken düşük radyoaktif iyot uptake’ı ekzojen tiroid hormon kaynağı veya önceden üretilmiş hormonların salınımını (yükme bağlı) tirotoksikozu düşündürür.

Graves hastalığında diffüz olarak artmış uptake, toksik multinodüler guatr'da asimetrik ve irregüler, toksik adenomda lokalize ve fokal uptake ve tiroid dokusunun geri kalanında baskılanma tipiktir.

Tipik klinik ve ultrasonografi (diffüz büyümeye, hipoekoik parankim, artmış kanlanma) bulgularının varlığında özellikle göz bulguları da varsa radyoaktif iyot uptake'e gerek olmadan da Graves hastalığı tanısı konabilir.

TRAb Graves hastalığı için spesifik biyobelirteçtir. Gravesin ayırıcı tanısının yanısıra antitiroid ilaç kesiminden sonra relaps riskini öngörmede veya Graves hastalığı olan gebelerde fetal/neonatal tirotoksikoz öngörmede özellikle yararlıdır.

Ekzojen tiroid hormonu kullanımı şüphesinde tiroglobulinin düşük olması dışında; tiroglobulin ölçümünün tirotoksikoz ayırıcı tanısında yeri yoktur.

ABD'de hipertiroidizmin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Toksik nodüler guatr Gravesten daha az görülmüşine rağmen sıklığı iyot eksikliği ve ilerleyen yaşla birlikte artar (Tablo 9.2).

**Tablo 9.2.** Tirotoksikoz nedenleri

Artmış veya normal RAIU	Düşük RAIU
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Graves hastalığı</li> <li>• Toksik adenom, toksik MNG</li> <li>• Trofoblastik hastalık</li> <li>• Tiroid hormon direnci *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sessiz tiroidit</li> <li>• Amiodarona bağlı tiroidit</li> <li>• Subakut (Granülomatöz, De Quervain) tiroidit</li> <li>• Palpasyon tirotoksikoz</li> <li>• İatrojenik tirotoksikoz</li> <li>• Faktisyon tirotoksikoz</li> <li>• Struma ovarii</li> <li>• Akut tiroidit</li> <li>• Yaygın foliküler tiroid Ca metastazı</li> </ul>

\* Hastalar klinik olarak hipertiroid olmayı bilir.

## Graves Hastalığı

TSH reseptörüne karşı antikorlarla karakterize bir çoklu sistem otoimmün hastalıktır. Kadınlarda en az 4 kat daha fazla görülür. Otoimmün tiroid hastalığı için aile öyküsü %50 kadar vakada mevcuttur. Hastaların yaklaşık yarısında diffüz guatr bulunur. Hipertiroidi tanısı sırasında klinik orbitopati %26 olguda vardır. Radyolojik olarak subklinik göz tutulumu %70 kadar hastada görülebilmiştir. Tiroid dermopatisi %1-4 hastada görülen nadir bir bulgudur. Tiroid dermopatili olguların yaklaşık %20'sinde de tiroid akropatisi görülebilir.

Birçok genin katkıda bulunduğu genetik yatkınlık zemininde iyot, sigara, stress, Yersinia Enterocolitica enfeksiyonu ve interferon alfa, alemtuzumab, immun checkpoint inhibitörü ilaçlar gibi çevresel faktörler de etyolojide suçlanmaktadır.

Graves hastalığı yıllar içinde relaps, remisyonlarla gidebildiği gibi tek bir hipertiroidizm atağından sonra kalıcı remisyon da olasıdır. Yaklaşık %10'luk bir hasta grubunda hiç remisyon sağlanamamaktadır. Remisyondaki hastalarda yapılan takip çalışmalarında %20 subklinik, %6 kadardan da aşikar hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir.

**Tablo 9.3.** Graves hastalığında tedavi seçenekleri, avantaj /dezavantajları ve kontrendikasyonları

Tedavi modalitesi	Avantajlar	Dezavantajlar	Önerilebilecek hasta grubu	Kontrendikasyonlar
Radyoaktif iyot	Hızlı ve kalıcı hipertiroidi kontrolü Cerrahi veya Antitiroïdin potansiyel risklerinden kaçınmak	Graves orbitopati gelişmesi veya kötüleşmesi riski	>6 ay sonra gebelik planlayan hastalar Cerrahi riski yüksek hastalar Antitiroïd kontrendike veya başarısız olduğu hastalar	Gebelik Laktasyon Radyasyon güvenlik önlemlerine uyum sağlayamayacak hastalar
Antitiroïd tedavi	Cerrahi ve radyoaktiviteden kaçınma Yaşam boyu hormon replasman gerekliliğinden kaçınma	Antitiroïd yan etkileri Relaps riski	Remisyon olasılığı yüksek olan (kadın, küçük guatr, TRAB negatif veya düşük titre) Gebelik Cerrahi riskini artıran komorbiditeler Sınırlı yaşam bekłentisi Orta-şiddetli aktif graves orbitopatisi olan hastalar Hızlı biyokimyasal hastalık kontrollüne ihtiyaç duyan hastalar	Daha önceden antitiroïde karşı majör advers reaksiyon
Cerrahi	Hızlı ve kesin hipertiroidi kontrolü Radyoaktivite ve antitiroïd yan etkilerinden kaçınma	Cerrahi riskler Yaşam boyu hormon replasman tedavisi	<6 ay içinde gebelik isteyen kadınlar Semptomatik bası Büyük guatr Nispeten düşük RAIU Tiroid malignitesi şüphesi Eşlik eden cerrahi gerektiren hiperparatiroidizm Orta-şiddetli Graves orbitopatisi	Ciddi komorbiditeler Son dönem kanser Gebelik*

\*Relatif kontrendike, Yapılcaksa 2. Trimester'da fakat yine de preterm eylem ve komplikasyon riski artmış.

## Tedavi

Semptom kontrolü ve altta yatan hipertiroidinin düzeltilmesi tedavinin iki ayağını oluşturur.

Semptomlar çoğunlukla artan beta adrenerjik uyarıya bağlı olduğundan beta blokerler semptom kontrolü için ana tedavi seçenekini oluşturur. Non-spesifik bir beta bloker olan propanolol T4'ten T3'e periferik dönüşümü de azaltarak ek avantaj sağlayabilir. Beta blokerlerin kontrendike olduğu reaktif havayolu hastalığı veya beta blokeri tolere edemeyen hastalarda oral kalsiyum kanal blokerleri verapamil ve diltiazem kalp hızını kontrol etmede kullanılabilecek seçeneklerdir.

Hipertiroidinin kontrolünde antitiroïd ajanlar, radyoaktif iyot ve cerrahi; kendine özgü avantajları ve dezavantajları olan primer tedavi seçenekleridir. Avrupa'da yakın zamanda yapılan bir anket çalışmada antitiroïd ajanların klinisyenler ve hastalar tarafından RAI ve cerrahiden daha öncelikli tercih edildiğini göstermiştir. Antitiroïd ilaçlar, cerrahi ve RAI'nın hepsinin kendine göre avantaj ve dezavantajları ve dolayısıyla öncelikli tercih edilebilecekleri hasta grupları vardır. Bu özellikler Tablo 9.3'te özetlenmiştir.

Üç tedavi modalitesini kıyaslayan tek randomize çalışmada 6 haftada tiroid hormon düzeylerinin normalleşmesi içinde de benzer bulunmuştur.

## Antitiroid Tedavi

Thionamid'ler inorganik iyot organifikasyonunu inhibe ederek tiroid hormon sentezini azaltırlar. Ayrıca iyodotirozin moleküllerinin 'coupling'i ile iyodotironinler tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezini de engellediği öne sürülmektedir. Doğrudan tiroglobuline bağlanarak veya tiroglobulin sentezini inhibe ederek de tiroid hormon sentezini engelliyor olabildikleri öne sürülen mekanizmalar arasındadır. Ayrıca propiltiourasil tip 1 deiyodinazı inhibe ederek periferik dokularda T4'ten T3 dönüşümünü azaltır. İmmünmodülatuvar etkileriyle ilgili de in vivo ve in vitro kanıtlar mevcuttur.

Metimazol (MMI) günde tek doz kullanılabilir, Propiltiourasil (PTU) ise kısa etki süresi nedeniyle günde 3 kez olarak başlanır. 100 mg'lık bir PTU dozu yaklaşık 5-6 mg metimazole eşdeğerdir (15-20:1). Başlangıç dozları hipertiroidizmin şiddetine göre belirlenir.

sT4 1-1,5 kat ise metimazol 5-10 mg

1,5-2 kat ise 10-20 mg

2-3 kat ise 30-40 mg olarak başlanması önerilebilir.

Daha az yan etkisi olması, günde bir kez kullanılabilmesi ve daha etkin olması nedeniyle metimazol öncelikle tercih edilir. PTU'in öncelikli tercih edildiği durumlar metimazolden daha az embriyopati yapması nedeniyle gebeliğin 1. Trimester'i ve T4-T3 dönüşümü inhibisyonu nedeniyle tiroid fıtınasıdır. Tirotoksikozun şiddetine göre 2-6 hafta sonra sT4 ve total T3 değerlendirilmelidir. TSH uzun süre suprese kalabileceğinden özellikle tedavinin erken dönemlerinde TSH takipte kullanılmamalıdır. Hasta ötiroid olduğunda antitiroid dozu %30-50 oranında azaltılır ve 4-6 haftada biyokimyasal test tekrarlanır. Minimal dozla ötiroidizm sağlanmışsa takip sıklığı 2-3 ayda bir yapılabilir.

Optimal antitiroid tedavi süresi 12-18 ay olarak bildirilmektedir. 6 ayda kesilirse nüks riski yüksektir.

Antitiroid tedaviyi kestikten sonra en az 1 yıllık biyokimyasal ötiroidizmin sağlanması remisyon olarak tanımlanır. 1 yıl antitiroid alan hastaların yaklaşık yarısı remisyona girer. (%30-70 arası) Başlangıçta remisyona giren vakaların üçte biri ilerleyen dönemlerde hipertiroidi nüksü yaşasa da üçte birlik bir grupta kalıcı remisyon sağlanır. Remisyonu öngördüren faktörler küçük quatr, daha hafif dereceli tirotoksikoz, tedavi öncesi minimal yüksek ve tedaviyle normalleşen TRAb titreleridir. Remisyona olumsuz etkisi olabilecek faktörler ise <30 yaş, sigara ve postpartum durumudur.

Tedaviyi kesmeden önce TRAB bakılması tedavinin kesilebilirliğini öngördürebileceğinden önemlidir. TRAB negatifse ve hasta 12-18 aylık kürü tamamladıysa antitiroid kesilir. İlk 6 ayda 2-3 ayda bir, sonraki 6 ayda 4-6 ayda bir ve daha sonrasında 6-12 ayda bir tiroid fonksiyon testleri izlenmelidir. Bir kür MMI tedavisini tamamlayan hasta hala hipertiroid ise RAI veya tiroidektomiye geçilmesi önerilebileceği gibi düşük doz MMI ile uzun dönem tedavi de hasta isteği o yönde ise önerilebilir. TRAB yüksekliği persiste eden olgular 12-18 ay daha antitiroide devam edebilir veya kalıcı tedaviye yönlendirilebilir. Nispeten genç, stabil düşük doz MMI altındaki hastalarda uzun dönem antitiroid makul bir alternatif olabilir. Bir çalışmada MMI 2,5-10 mg/gün dozlarında 14 yıla kadar etkin ve güvenli bulunmuştur.

### **Yan etkiler**

Döküntü, kaşıntı ve ürtiker en sık görülen yan etkilerdir. Genellikle tedavinin ilk haftalarında görülür. (ortalama 18-22 gün) Hafif reaksiyonlarda antitiroïd kesilmeden antihistaminiklerle devam edilebilir. Orta dereceli reaksiyonda kalıcı tedavi veya diğer antitiroide geçiş, şiddetli reaksiyonda ise antitiroïdden tamamen kaçınmak gereklidir.

Mutlak nötrofil sayısı  $<1000/\text{mm}^3$  veya transaminazlar 5 kattan fazla yüksek ise antitiroïd tedavi başlanmamalıdır.

*Agranülositoz:* Granülosit sayısının  $<0,5 \times 10^9/\text{L}$  olmasıdır. Antitiroïd alan olguların %0,2-0,5'inde görülür. Ani başlangıçlı ateş, halsizlik ve ciddi farenjit görülür. Bazı çalışmalar lökosit sayısında azalmanın kademeli olduğunu gösterse de seri hemogram takibi yapılması konusu tartışılmadır. Hastaya ateş, boğaz ağrısı olduğunda hekimine başvurması söylenmelidir. Çoğu agranülositoz vakası tedavinin ilk 90 gününde görülür. Metimazol tedavisine bağlı agranülositoz doza bağımlı iken PTU tedavisi ilişkili agranülositoz doz ilişkili değildir. Antitiroide bağlı agranülositoz geliştiğinde antitiroïd tedavi kesilmeli, antibiyotik ve destek tedavinin yanı sıra G-CSF verilmelidir. Beyaz küre sayısının tam düzeltmesi 7-14 gün içinde olur. Özellikle yaşılılar, septisemi gelişenler, granülosit sayısı  $<0,1 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altına düşenler daha riskli olmak üzere %5 mortalitesi vardır

*Hepatotoksite:* Hipertiroidinin kendisi de %30'a kadar varan olguda hafif transaminaz yüksekligine neden olur. Antitiroïd ilaçların, hafif transaminaz yüksekliginden hepatik nekroz ve ölüme giden bir spektrumda hepatik yan etkiler vardır. PTU ile karaciğer yetmezliği daha fazla görülmüştür. Ağır hepatotoksiste %80 olguda ilk 12 haftada gözlenmiştir.

Tirotoksik vakalarda başlangıçta transaminazlar ölçülmeli ve 5 kattan fazla yüksekse antitiroïden kaçınılmalıdır. Yine takipte de transaminazlar 3 katın üstüne çıkarsa veya zaten yüksek olan transaminazlar daha fazla yükselirse tedavinin kesilmesi gündeme gelmelidir. Seri transaminaz takibiyle karaciğer yetmezliğinin erken saptanmasıyla ilgili veri olmamakla beraber hastalar hepatotoksite bulguları konusunda bilgilendirilmeli ve sarılık, halsizlik, çay rengi idrar veya cam macunu rengi gaita durumunda hekimiyle iletişim kurması övgütlenmelidir.

*ANCA pozitif vaskülit :* Tedavi başlangıcından yıllar sonra dahi pANCA (+) vaskülit veya ilaca bağlı lupus görülebilir. Bazı Graves hastalarında antitiroïd almadan da ANCA (+) olabilen gibi antitiroïd alanlarda asemptomatik ANCA (+)'lkleri de görülebilir. PTU kullanan olguların %40'ında ANCA (+)'lığı bildirilmiştir fakat çoğu klinik olarak vaskülit ortaya çıkmaz. Ateş, halsizlik artralji ve kutanöz, pulmoner ve renal vaskülitik tutulumla seyreden. Çoğu olguda PTU etkendir fakat daha seyrek MMI ile de görülebilir. İlacın kesilmesiyle çokunlukla düzeler. Bazı olgularda immünsupresif tedavi gerekebilir. pANCA için rutin tarama önerilmemektedir.

*Diğer:* El, omuz, kalça, diz veya ayak bileğinde artraljiler nispeten sık görülen yan etkilerdir.

MMI ile nadiren insülin otoimmün sendrom vakaları bildirilmiştir.

MMI veya PTU kullanımı sırasında ciddi yan etki geliştiren olgularda çapraz reaksiyon olasılığı yüksek olduğu için diğer antitiroide geçiş de kontrendikedir.

## Antitiroïd yan etkisi gelişen hastada tedavi

İlaç kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler agranülositoz, toksik hepatit, kolestaz, poliartrit, ANCA(+) vaskülit %1-2 oranında görülür. Bu hastalarda cerrahi veya RAI gibi ablatif tedavilere yöneltinmelidir. Hasta hafif hipertiroidse beta blokaj ile RAI verilebilir. Ağır hipertiroidi varlığında hastayı hızlıca ötiroid yapmak için inorganik iyot, glukokortikoidler, kolestiramin veya gerekken olgularda plazmaferez/plazma değişimi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra cerrahi yapılabilir.

## Radyoaktif iyot

Radyoaktif iyot ( $I^{131}$ ) tiroid dokusuna sodyum-iyot symporter (NIS) aracılığıyla girer. NIS geni ekspresyonu TSH reseptör aktivasyonuna bağımlıdır. Graveste bu diffüz olarak gerçekleştiği için radyoaktif iyot tüm tiroid bezine girer. Hastaların %80-90'ında takip eden 6-18 hafta içinde doku nekrozu olur. RAI tedavisinden sonraki hafta içinde nadiren akut tiroidit gelişebilir. Akut tiroidit gelişmesi durumunda non-steroid anti inflamatuar ajanlar ve gerektiğinde steroid verilebilir. Genelde 7-10 gün süreli 16-32 mg prednisolon tabloyu kontrol etmede yeterli olur.

RAI tedavisile geçici bir tirotoksikoz alevlenmesi görülebileceğinden asemptomatik hastalarda bile beta blokaj uygulanmalıdır. Tirotoksikozun kötüleşmesinden olumsuz etkilenecek, komorbidititeleri fazla olan, yaşlı veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda RAI öncesi antitiroïd tedavi verilebilir. Böyle olgularda metimazol radyoaktif iyottan 2-3 gün önce, PTU 7 gün önce kesilmelidir, yüksek riskli hastalarda 7 gün sonra geri başlanması önerilebilir. Özel bir diyet önerilmemekle beraber yüksek dozda iyot içeren takviyeler 1 hafta önce kesilmelidir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda RAI tedavisinden 48 saat önce gebelik testinin negatif olduğunu doğrulanması önerilir. Başarılı ablasyondan sonra stabil bir ötiroidizm sağlanana kadar kadınlarda gebelik ertelenmelidir. Bu da 4-6 ay bulur. Erkeklerde de sperm üretiminin döngüsünün tamamlanması için 3-4 ay beklenmelidir. RAI alan olgularda her iki cinste de ötiroid olmak koşuluyla fertilititede azalma veya fetüste konjenital anomalii sıklığında artış bildirilmemiştir. Laktasyondaki kadınlarda emzirmeyle memedeki NIS aktivasyonunun normale dönmesi için emzirme kesildikten sonra RAI için 6 hafta beklenmelidir. RAI sonrası hastalar ilk 6 ay veya hipotiroidi gelişip stabil hormon replasmanı altına girene kadar 4-6 haftada bir izlenmelidir. Çoğu olguda normalleşme 4-8 hafta içinde olur. TSH düzeyleri bir süre daha suprese kalabileceğinden FT4 düştüğünde replasmana başlanmalıdır. Tipik tam replasman dozundan daha düşük dozlara ihtiyaç duyabilirler. 6. Ayda hasta hala tirotoksik ise 2. doz RAI verilebilir. Hastaya 2. doz RAI kararını vermek için en az 6 ay beklemek gereklidir. Hafif Graves orbitopatisi varlığında steroid koruması altında RAI verilebilir.

## Cerrahi Tedavi

Tercih edilen cerrahi yöntem total veya totale yakın tiroidektomidir. Total tiroidektomide nüks riski %0'a yakınen subtotal tiroidektomide %8 persistans veya nüks riski vardır. TYT veya TT'nin en sık komplikasyonları hipoparatiroidi (geçici veya kalıcı), rekürren veya süperior laringeal sinir hasarı, postop kanama veya genel anestesiye bağlı komplikasyonlardır. Genelde Graves'li tiroid bezi büyük, kanlanması bol ve inflamasyonlu yapışık bir doku olduğundan hematom ve intraoperatif kan kaybı non-toksik guatr'a göre daha fazla görülür. Yılda 25'ten fazla tiroidektomi yapan cerrahların elinde komplikasyon oranları daha düşük, sonuçlar daha iyidir.

Yüksek volümlü cerrahlarda kalıcı hipoparatiroidi riski <%2, kalıcı rekürren sinir hasarı <%1 olarak bildirilmektedir. Preop KI kullanımı bez kanlanması azaltmaya da yardımcı olur. Postop hipokalsemi riskini minimuma indirmek için preoperatif D vitamini eksikliği varsa düzeltilmelidir.

Cerrahi öncesi hastanın ötiroidizminin sağlanması gereklidir. Cerrahi öncesi ötiroidizm sağlanamayan olgularda terapotik plazma değişimi geçici olmakla beraber hastayı hızlıca kalıcı tedaviye hazırlamada etkili bir yöntemdir. Ortalama 4 seanssta hastalar kalıcı tedaviye hazır hale gelmektedir. Transfüzyon reaksiyonları, sitratla ilişkili bulantı ve kusma, vazovagal veya hipotansif reaksiyonlar, hipokalsemi, katater disfonksiyonu, kanama, solunum sıkıntısı, tetani veya nöbet istenmeyen etkileridir. Plazma değişimi sırasında bir miktar koagülasyon faktörü kaybı da olabileceğiinden plazma değişimi ile cerrahi arasında en az 48 saatlik süre bırakılması veya taze donmuş plazma transfüzyonu önerilmektedir. Rutin taze donmuş plazma gerekli değildir ve önerilmez. Cerrahi öncesi ötiroidizmi sağlamaya yardımcı olmak ve bez kanlanması azaltmak amacıyla 5-7 damla lügol (8 mg I/damla) veya SSKI (süpersatüre potasyum iyodür) 1-2 damla (50 mg I/damla) günde 3 kez cerrahiden 10 gün önce başlanacak şekilde kullanılabilir (Tablo 9.4).

**Tablo 9.4.** Graves hastalığında cerrahının tercih edileceği vakalar

#### Graves hastalığında Cerrahının tercih edileceği vakalar

- Gebelik veya 6 ay içinde gebelik planı
- Tiroid malignite şüphesi
- >80 gr guatr
- RAI kısıtlamalarına uyamayacak olgular
- Hızlıca ötiroidizm sağlanması gereken olgular
- Havayolu basısı
- Cerrahi gerektiren başka ek patoloji (>4 cm benign tiroid nodülü veya primer hiperparatiroidi)
- Önceden RAI tedavisi

Gebelikte cerrahi ideal olarak 2. Trimesterda uygulanmalıdır. 2. Trimesterde en düşük olmakla beraber her koşulda erken doğum riskini artırmaktadır. (%4,5-5,5)

### Graveste Yeni Tedavi Seçenekleri

Son yıllarda Graveste klasik antitiroïd, cerrahi, RAI üçlüsü dışında tedavi seçenekleri de çalışılmıştır.

Anti CD 20 monoklonal antikor (Ritüksimab) Graves orbitopatisi dışında Graves hipertiroidizminde de ufak çaplı çalışmalarla ötiroidizmin sağlanması ve TRAB titrelerinin azaltılmasında yararlı bulunmuştur.

Anti CD 40 monoklonal antikoru iscalimab (CFZ533) tedavisiz Graves hipertiroidili 15 hasta 12 haftada 5 doz IV verildiğinde %47 olguda ek antitiroide gerek kalmadan ötiroidizm sağlanmış, %27 olguda TRAB normalleşmesi sağlanmıştır. Kısa vadede, düşük TRAB titresi olan olgularda umut vaadedici görülmektedir.

İmmünglobulin geri dönüşüm blokajı, B-cell activating factor (BAFF) monoklonal antikorlu belimumab, monoklonal TSH reseptör blokan antikor tedavileri ve TSH reseptör spesifik immünoterapiler Graves için erken fazlarda çalışılmaktadır.

## Toksik Multinodüler Guatr, Toksik Adenom

Otonom nodüller iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülür. İyot eksikliğinin yanısıra sıkılıkla TSH-R geninde somatik nokta mutasyonları TSH -R aktivasyonu ve dokuda büyütme ve hormon aşırı üretimiyle sonuçlanır. Sıklıkla yavaş ilerler, ötiroid otonom nodüllü olgularda yılda %4 hipertiroidiye ilerleme bildirilmiştir, fakat nodül hacmi büyükse bu süreç daha hızlıdır.

Antitiroidler otonom nodüllerde kür sağlayamayacağından öncelikli seçilecek tedavi cerrahi veya RAI'dır.

Toksik multinodüler guatr'lı olgularda totale yakın-total tiroidektomiden sonra tedavi başarısızlığı %1'den azdır. Fakat RAI tedavisinde %20 tekrar tedavi gerekliliği vardır. Cerrahiyle ötiroidizm hızlıca sağlanır fakat kesinlikle kalıcı hipotiroidi gelişir. RAI tedavisinde ise 3 ayda %50-60, 6 ayda %80 yanıt oranı bildirilmektedir. Hipotiroidi oranı 1 yılda %3, 24 yılda %64 olarak bildirilmiştir. Bası semptomları olanda cerrahiyle %100 semptomlarda düzelleme sağlanır iken RAI ile bu oran %46'da kalmıştır. RAI ile guatr boyutu küçülmesi %30-50'de kalmaktadır (Tablo 9.5).

Toksik adenomda ise ipsilateral lobektomi, veya istmektoni sonrası tedavi başarısızlığı riski %1'den azdır. Toksik adenomda lobektomiden sonra hipotiroidi %2-3 iken nontoksik nodüllerde lobektomi sonrası %20-30'lara ulaşan hipotiroidi bildirilmiştir. Toksik adenomda RAI sonrası persistan hipertiroidi riski %6-18, rekürren hipertiroidi riski %3-5,5 'tur. RAI'a 3 ayda yanıt oranı %75, 1 yılda %89'dur. Hipotiroidi prevalansı 1 yılda %7,6; 5 yılda %28; 10 yılda %46; 20 yılda %60 olarak bildirilmiştir. Antitiroid antikorlar pozitifse veya RAI öncesi TSH baskılı değilse hipotiroidiye gidiş daha hızlıdır. Nodül 3 ayda %35, 2 yılda %45 küçülür. Totalde RAI ile başarı TA için %93,7, TMNG için %81,1dir.

**Tablo 9.5.** Toksik MNG'da tedavi seçenekleri

Tedavi	Tercih
RAI	İleri yaş Cerrahi riskini artıran veya yaşam beklentisini düşüren komorbiditeler Geçirilmiş baş/boyun cerrahisi Küçük guatr Yeterli RAI uptake Yüksek volümülü cerraha erişim olmaması
Cerrahi	Bası semptom ve bulguları Tiroid kanser şüphesi Büyük guatr (80gr) Eşilk eden cerrahi gerektiren hiperparatiroidizm Substernal/retrosternal uzanım Yeterli RAI uptake olmaması Tiotoksikozun hızlıca düzeltilmesi gerekliliği
Antitiroid	İleri yaş ve cerrahi riskini artıran/yaşam beklentisini düşüren komorbiditeler varlığında hasta cerrahi veya RAI için aday değilse

Eşlik eden kuşkulu nodüllere yaklaşım non-toksik MNG'daki gibi yapılmalıdır. Toksik MNG'da tiroid kanser prevalansı non-toksik MNG'dakine benzerdir.

Otonom nodüllere etanol veya RF ablasyonu da cerrahi veya RAI veya uzun dönem antitiroid tedavisine uygun olmayan/istemeyen ve bu alanda deneyimli operatörlerin bulunduğu merkezlerde uygulanabilecek seçeneklerdir. Toksik adenomda etanol ablasyonuyla %93 fonksiyonel kür (sintigrafide RAI uptake olmaması) ve %92 olguda >%50 nodül boyutunda küçülme sağlanmıştır. Ortalama 2 haftalık aralıklarla 4 kür gerekmıştır. En sık yan etki ağrıdır, geçici rekürren laringeal sinir paralizisi, abse veya hematom görülebilir. Geçici tirotoksikoz, ipsilateral fasiyal dizestezisi, paranodüler fibrozisin ilerde olası cerrahiyi zorlaştırması ve çevre dokuların (larinks ve cilt) toksik nekrozu kısıtlayıcı etkenlerdir.

Radyofrekans ablasyon (RFA) cerrahiyle kıyaslandığında daha düşük komplikasyon ve yan etki avantajına ek olarak %70-80'lik bir nodül küçülmesi de sağlar. Tiroid fonksiyonunda düzelleme açısından başarısı nispeten daha düşüktür. En iyi tiroid fonksiyonu normalleşmesi yanıtları küçük boyutlu otonom nodülde ve %80 nodül küçülmesi olduğunda olur. Major komplikasyonlar olarak cilt yanığı, rekürren laringeal sinir hasarı, hematom, ses kaybı, hipotiroidi ve tiroidit bildirilmişse de çok nadirdir. %5 kadar olguda hafif ağrı ve yanma hissi bildirilmiştir. RFA öncesinde ultrasonografik risk bulguları olmadığı durumda bir kez, riskli bulgular varsa 2 kez benign sitoloji görülmesi önerilmektedir Diğer ablasyon yöntemleri HIFU (high intensity frequency ultrasound) ve MWA (microwave ablation)için toksik nodüllerde yeterince deneyim yoktur.

## Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz

Amiodaronun molekül ağırlığının %37'si iyottur (200 mg'lık tablette 75 mg I içerir.) Yüksek iyot içeriği ve tiroide doğrudan toksik etkileri nedeniyle tiroid disfonksiyonuna yol açabilir. İyot yeterli bölgelerde amiodaron ile hipotiroidizm tirotoksikozdan daha sıktır.

Amiodarona bağlı tirotoksikoz için iyot yeterli bölgelerde %6, iyot eksikliği bölgelerinde %10 prevalans bildirilmiştir

Amiodarona başlamadan önce, başladıkten 3 ay sonra ve daha sonrasında 3-6 ayda bir tiroid fonksiyon testleri izlenmelidir. Ötiroid olgularda amiodaron tedavisinin ilk aylarında sT<sub>4</sub>'te hafif yükselme, alt sınıra yakın sT<sub>3</sub> ve geçici bir TSH yükselmesi görülür. 3-6 aydan sonra TSH normalleşse de sT<sub>4</sub> hafif yüksek veya üst sınırda, T<sub>3</sub> ise alt sınırda kalır.

Altta yatan tiroid hastalığı olanlarda (otonom nodül veya latent Graves) iyot yüklenmesine bağlı (tip 1); tiroidite bağlı follikül yıkımı ve depolanmış hormonların açığa çıkması (tip 2) nedeniyle tirotoksikoz görülebilir Tablo 9.6. Amiodarona bağlı tirotoksikoz iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülür. Ortalama ortaya çıkış 225-1145 gün arasında değişir; ortalama 720 gündür.

**Tablo 9.6.** Amiodarona bağlı tirotoksikozda Tip 1-Tip 2 ayrılmada kullanılabilen belirteçler

Tip 1	Tip 2
Radyoaktif iyot uptake düşük. Ölçülebilir veya yüksekse	Radyoaktif iyot uptake düşük
Diffüz veya multinodüler guatr	Guatr yok veya küçük diffüz guatr
Tirotoksikoz nispeten daha erken başlar (ortalama 3,5 ay)	Tirotoksikoz nispeten geç başlar (ort 30 ay) Kestikten sonra da ortaya çıkabilir. CRP, IL-6, beta glukuronidaz yüksekliği
Color-flow dopplerde artmış vaskülerite	Color flow dopplerde azalmış vaskülerite
Tc99m sestaMIBI aktivite normal	Aktivite azalmış Kontrastsız BT'de tiroid dansitesinin yüksek olması (beyaz tiroid)

Amiodaronun kesilip kesilmeyeceği olgu bazında kardiyolog ile tartışılmalıdır. Efektif bir antia ritmik olmasının yanısıra lipofilik yapısı nedeniyle etkilerinin aylarca devam edebileceği, kalpte T4 T3 dönüşümünü engellemesi nedeniyle T3 antagonistik etkileri olması, kesildiğinde aritmi riskinin artması göz önünde bulundurulmalıdır. Tip 1'de kesilmesi düşünülebilir. Tip 2'de devam edilmesi ötiroidiye gidişi tamamen engellemez ama geciktirebilir. Ağır klinik vakalarda acil tiroidektomi gerekebilir.

Tip 1'de tedavi thionamidlerdir. Genelde 40 mg/gün dozu ile başlanır, ötiroidizm sağlanana kadar devam edilir. Intratiroidal iyot yükü nedeniyle yüksek doz ve uzun süre kullanım gerekebilir. Sodyum perkloratın (250 mg içinde 4 kez) eklenmesi de intratiroidal iyot yükü için önerilebilir. AIT'lerde antitiroide bağlı agranülositozun daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar vardır. Daha yaşlı vakalar olmaları ve amiodarone'un kemik iliğine spesifik toksisitesine bağlı olabilir fakat her koşulda bu vakalarda daha yakın takip önerilir.

Tip 2'de glukokortikoidler (30-40 mg/gün prednizolon veya eşdegeri) kendini sınırlayan tirotoksikozun süresini kısaltır. 2-4 hafta bu dozdan sonra 2-3 ayda klinik yanıta göre yavaşça kesilir. Düşük doz glukokortikoidi haftada 2 kez 250-500 mg IV metilprednisolone'la birleştirerek kısıtlı hasta grubunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Mikst veya ayrımlanamayan formlar için önce antitiroïd başlanması ve 4-6 haftada yanıt alınmazsa glukokortikoid eklenmesi veya her ikisinin aynı anda başlanması uygulanabilecek seçeneklerdir. Klinik gidişe göre hangi stratejinin izleneceğine karar verilebilir. Hastanın kliniği şiddetli ise kombiné başlanması önerilir.

## Diğer Hipertiroidi Nedenleri

Yüksek doz iyot, özellikle otonom nodülü olanlarda, latent Graves'i olanlarda ve antitiroïd remisyona girmiş Graves öyküsü olanlarda hipertiroidiye (Jod-Basedow fenomeni) yol açabilir. İyotlu kontrastın tek dozundan sonra subklinik hipertiroidi riski %2 civarında bildirilmektedir. Ülkemizden bir çalışmada ise koroner anjiografi sonrası subklinik hipertiroidi sıklığı %5,9 olarak bildirilmiştir. Riskli olgularda veya kardiak fonksiyonu olası bir hipertiroidizmi kaldırılamayacak vakalarda antitiroïd profilaksi düşünülebilir. Çoğu olguda 1-2 ay içinde idrar iyotu normale gelir. 20-40 mg/gün metimazol tedavide kullanılır.

İnterferon alfa ve interlökin-2 ağrısız tiroidit veya Graves hastalığı yapabilir.

Tirozin kinaz inhibitörleri sunitinib, sorafenib ve nilotinib hepsi yıkıma bağlı geçici tirotoksikoza neden olabilir.

Lityum daha çok hipotiroidi daha seyrek olarak hipertiroidi yapar.

## Yaşlıda Hipertiroidi

Yaşlılarda taşikardi (veya atriyal fibrilasyon), efor dispnesi, ödem gibi kardiyak semptomlar daha ağırlıklı olabilir. Kilo kaybı daha belirgin iken istah artışı daha az belirgindir. Halsizlik ve güçsüzlük dışında hipertiroidinin diğer bulguları olmadan ‘apatetik tirotoksikoz’ olarak tanımlanan bir tablo yaşlıda görülebilir. Yaşlılarda da en sık hipertiroidi nedenleri Graves ve toksik MNG'dir. Ayrıca yaşlılarda aimodaron kullanımı, iyotlu kontrast maddelere maruziyet gibi durumlara rastlanma olasılığı daha fazladır.

## Tiroid Fırtınası

Ciddi tirotoksikoz ve sistemik dekompansasyonu olan olgularda klinik olarak tanı konur. Burch ve Wartofsky tarafından geliştirilen vücut ısısı, taşikardi, AF ve kalp yetmezliği varlığı ve şiddetti, GİS yakınlamaları (bulantı, kusma, ishal, karaciğer yetmezliği), santral sinir sistemi etkilenmesi (ajitasyon, delirium, stupor, koma) ve presipite edici faktör varlığına göre puanlama sistemi de tedavi kararını vermede kullanılabilir. Presipite edici faktörler antitiroidin ani kesilmesi, tiroidektomi veya RAI, tiroid dışı cerrahi veya tiroid dışı akut hastalık, travma, enfeksiyon, iyot maruziyeti olabilir. Mortalitesi %8-25 arası bildirilmektedir.

*Tiroid hormon salgı ve sentezine yönelik tedaviler:* Thionamidler; özellikle T4 T3 dönüşümünü inhibe etmesi nedeniyle PTU öncelikli tercih edilecek tedavidir. İlk 24 saatte PTU ile T3 yaklaşık %45 azalırken MMI ile %10-15 azalır. PTU dozu günde 600-1500 mg, 4-6 saatte bir; metimazol 80-120 mg/gün 4-6 saatte birdir. 500-1000 mg PTU yüklemeye dozu ardından 250 mg 4 saatte bir de önerilen bir protokoldür. Enteral yolu olmayan kritik durumdaki hastalarda rektal yoldan suppozitar veya enema olarak ta kullanılabilir.

İnorganik iyodun yeni tiroid hormon sentezini azaltıcı ve önceden sentezlenmiş hormonların dolaşımı salınımını inhibe edici etkisi vardır. SSKI 6 saatte bir 5 damla veya lügol solüsyonu 8 damla 6 saatte bir verilmelidir. Oral yolu kullanamayan hastalar için 1 gr iyot 60 ml suyla seyreltılır ve bölünmüş dozlarda 2 gr/gün olarak rektal yolla verilebilir. Lügol solüsyonu da rektal olarak 4 ml (80 damla) dozuyla rektal verilebilir. İyot'un yeni tiroid hormon sentezine katılıp hipertiroidiyi kötülestirmemesi için thionamidlerden en az 30 dk sonra verilmesi gereklidir. İyot tedavisi radyoaktif iyot tedavisi etkinliğini azaltacağı için nihai tedavi hedefi cerrahi ise tercih edilmelidir. Lityum tedavisi de T4-T3 dönüşümünü azaltır ve depolanmış hormonların dolaşma salınımını inhibe eder. Iyotun allerji nedeniyle verilemediği veya RAI planı gibi bir nedenle verilmek istenmediği vakalarda 6-8 saatte bir 300 mg olarak, dar terapotik aralığı nedeniyle sık kan düzeyi izlenerek (0,6-1 mEq/L hedeflenerek) verilebilir.

Tiroïd hormonunun enterohepatik dolaşımının engellenmesi için kolesterolamin 1-4 gr günde 2 kez olarak kullanılabilir.

Oral kolesistografik ajanlar tiroid fıtınasında 2 g yükleme ardından 1 gr/gün dozuyla deiyodinazları inhibe edici ve iyot içerikleriyle tiroid hormon sentez ve salımını inhibe edici etkilerinden yararlanılabilir.

Glukokortikoidler T4-T3 dönüşümünü azaltıcı etkileri nedeniyle kullanılır. Ayrıca artan glukokortikoid üretimine rağmen adrenal rezerv yetersiz kalmaktadır bu nedenle glukokortikoidler stres dozunda verilmelidir.

Plazmaferez/Plazma değişimi: Etkisi geçici olduğundan ilaç tedavisinin etkisi sağlananana veya kalıcı tedaviye geçilene kadar tıbbi tedaviye ek bir tedavi modalitesidir. Komplikasyonları hipotansiyon, hemoliz, alerjik reaksiyonlar, koagülasyon, vasküler yaralanma ve enfeksiyondur.

- *Tiroïd hormonunun periferik etkilerine karşı tedaviler:* Beta blokaj (propranolol'ün T4-T3 dönüşümünü de inhibe edici etkisi vardır). Tiroid fıtınasında ilaç metabolizması da hızlandırdıdan doz 6 saatte bir 60-120 mg'a kadar çıkabilir. IV tedavi verilmesi gerektiğinde propranolol IV 0,5-1 mg yavaş puşे ardından 15 dakikalık aralarla 1-2 mg kalp hızı ve tansiyon monitörizasyonuyla verilebilir. Türkiye'de IV propranolol ticari olarak bulunmamaktadır. Esmolol 0,25-0,5 mg/kg bolus ardından 0,05-0,1 mg/kg /dk dozunda infüzyonla verilir.
- *Sistemik dekompenasyonun düzeltilmesi:* Hipertermi için periferik soğutma ve asetaminofen (salisilikatlar serbest hormon miktarını T4 bağlayıcı globüline bağlanması azaltarak azaltacağından tiroid fıtınasını kötüleştirebilir) IV sıvı –kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli monitörizasyonla verilmelidir.
- *Presipite eden veya araya giren hastalığın tedavisi:* Travma cerrahi gibi nedenler nedeniyle de bazı gözden kaçabilecek nedenlerin (enfeksiyon, diyabetik ketoasidoz gibi) tanımlanıp uygun tedavisini sağlanması çok önemlidir.
- *Kalıcı tedavi :* Konvansiyonel tedaviye yanıtız vakalarda veya ciddi akciğer/kalp problemi nedeniyle ötiroidizmin hızlıca sağlanması gereken vakalarda acil cerrahi gerekebilir. Seçilecek tedavi Graves hastalığındaki gibi total – totale yakın tiroidektomidir. Acil cerrahide %0-20 arası mortalite oranları bildirilmektedir. Radyoaktif iyot planlanacaksız önce intratiroidal iyot klirensinin sağlanması beklenmelidir.

## TEMĐ Önerileri

- Tirotoksikozun tanısı TSH düşüklüğü ( $<0,1 \text{ mU/L}$ ) ve/veya sT4 ve/veya sT3 yüksekliği ile konur.
- Ayırıcı tanıda kuşku varsa sintigrafi veya RAIU ölçümeliidir.
- Graves hastalığında tedavi kararı kar/zarar oranları ortaya konarak hastaya beraber bireyselleştirilerek verilmeliidir.
- Graves hastalığında nüks açısından kötü prognostik faktörler olsa da öncelikle tıbbi tedavi önerilmeliidir.
- Yeterli süre antitiroïd tedavi sonrası nüks geliştiğinde hasta özelliklerine göre RAI veya cerrahi önerilebilir.
- İkinci kez antitiroïd de önerilebilir fakat remisyon oranları düşüktür.
- Yeterli süre antitiroïd almasına rağmen halen hipertiroid hastalar nispeten genç, stabil ve düşük doz antitiroïd altındaysa uzun dönem antitiroïd tedavi de kalıcı tedaviye alternatif olabilir.
- Antitiroïd yan etkileri açısından hastalar bilgilendirilmeliidir.
- Hayati tehdit eden antitiroïd yan etkisinde ilaç kesilmeli ve diğer antitiroïd de kullanılmamalıdır.
- Kalıcı tedaviye kadar ötiroidizmin sağlanmasında plazmaferez kullanılabilir.
- Toksik multinodüler guatr veya toksik adenomda ise öncelik cerrahi veya RAI ile kalıcı tedavidir.
- Seçilmiş hastalara deneyimli merkezlerde etanol veya RF ablasyonu da cerrahi veya RAI'a alternatif olarak uygulanabilir.
- Yaşlı hastalarda hipertiroidi kliniğinin daha silik olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Amiodarona bağlı tirotoksikozda tip 1'de antitiroïd, tip 2'de kortikosteroid, çoğu vakada olduğu gibi ayrılmayıp yada antitiroïd ve kortikosteroid birlikte verilmeliidir.

## Kaynaklar

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27038492; PMCID: PMC5014602.
2. Hyperthyroid Disorders Hollenberg A, Wiersinga WM in Williams Textbook of Endocrinology 14th edition 2019 Elsevier eBook ISBN: 9780323711548 ;365-403
3. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: Thyroid. 2017 Nov;27(11):1462. PMID: 27521067.
5. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2019 Jun;94(6):1048-1064. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.011. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922695.
6. van Kinschot CMJ, Soekhai-Grob EW, de Bekker-Grob WE, Peeters RP, van Ginhoven TM, van Noord C. Preferences of patients and clinicians for treatment of Graves' disease: a discrete choice experiment. Eur J Endocrinol. 2021 May 4;184(6):803-812. doi: 10.1530/EJE-20-1490. PMID: 33780350.
7. Burch HB, Cooper DS. ANNIVERSARY REVIEW: Antithyroid drug therapy: 70 years later. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 12;179(5):R261-R274. doi: 10.1530/EJE-18-0678. PMID: 30320502.
8. Fereidoun Azizi and Ramin Malboosbaf. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. Oct 2017.1223-1231.<http://doi.org/10.1089/thy.2016.0652>
9. El Kawagi OM, Ross DS, Stan MN. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Jul;95(1):3-12. doi: 10.1111/cen.14374. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33283314.

10. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen AG. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine.* 2018 Oct;62(1):144-148. doi: 10.1007/s12020-018-1661-x. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29968224.
11. Apaydin T, Gogas Yavuz D. Preoperative plasmapheresis in patients with Graves' disease intolerant to antithyroid drugs. *Ther Apher Dial.* 2021 Dec;25(6):877-883. doi: 10.1111/1744-9987.13639. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33661574.
12. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, Angelos P, Chen H, Doherty GM, Fahey TJ 3rd, Kebabew E, Livolsi VA, Perrier ND, Sipos JA, Sosa JA, Steward D, Tufano RP, McHenry CR, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580. PMID: 32079830.
13. Laura C Lane, Tim D Cheetham, Petros Perros, Simon H S Pearce, New Therapeutic Horizons for Graves' Hypothyroidism, *Endocrine Reviews*, Volume 41, Issue 6, December 2020, Pages 873–884
14. Barbesino G, Salvi M, Freitag SK. Future Projections in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 8;107(Suppl\_1):S47-S56. doi: 10.1210/clinem/dgac252. PMID: 36346684; PMCID: PMC9359449.
15. Cesareo R, Palermo A, Pasqualini V, Manfrini S, Trimboli P, Stacul F, Fabris B, Bernardi S. Radiofrequency Ablation on Autonomously Functioning Thyroid Nodules: A Critical Appraisal and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 May 22;11:317. doi: 10.3389/fendo.2020.00317. PMID: 32528412; PMCID: PMC7256164.
16. Stan MN, Papaleontiou M, Schmitz JJ, Castro MR. Nonsurgical Management of Thyroid Nodules: The Role of Abative Therapies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1417-1430. doi: 10.1210/clinem/dgab917. PMID: 34953163; PMCID: PMC9016471.
17. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021 Jun;82(3-4):163-166. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.009. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32409004.
18. Ozkan S, Oysu AS, Kayatas K, Demirtunc R, Eren M, Uslu H, Altuntas Y 2013 Thyroid functions after contrast agent administration for coronary angiography: a prospective observational study in euthyroid patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 13:363-369.
15. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med.* 2015 Mar;30(3):131-40. doi: 10.1177/0885066613498053. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23920160.

## SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

Subklinik hipertiroidinin tanımı klinik kriterlerden ziyade, laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Subklinik hipertiroidi, biyokimyasal olarak normalin altında bir serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesi ve normal seviyelerde serbest tiroksin (FT4), triiyodotironin (TT3) ve/veya serbest triiyodotironin (FT3) ile tanımlanır. Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre hafif ve şiddetli olarak ikiye ayrılır. Hafif vakalarda (Grade 1) TSH düzeyi 0,1 ile 0,4 mIU/l arasında iken, şiddetli vakalarda (Grade 2) TSH düzeyi <0,1 mIU/l'dir. Subklinik hipertiroidi olan kişilerin %65 ila %75'inde serum TSH düzeyleri 0,1 ila 0,4 mIU/l arasında iken, geri kalan vakaların TSH düzeyleri <0,1 mIU/l'dir. Subklinik hipertiroidi endojen ve ekzojen nedenlere bağlı gelişebilir. Eksojen subklinik hipertiroidi, endojen subklinik hipertiroididen çok daha yaygındır. Ekzojen subklinik hipertiroidi genellikle yüksek doz levotiroksin tedavisi, liotironin veya tiroid ekstraktı almışından kaynaklanır. Endojen subklinik hipertiroidi en sık Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrдан kaynaklanmaktadır (Tablo 10.1). Graves hastalığı genç hastalarda subklinik hipertiroidinin en sık nedeni iken toksik multinodüler guatr ve toksik adenom yaşlanmaya birlikte daha sık görülen nedenler haline gelir.

**Tablo 10.1.** Subklinik hipertiroidinin nedenleri ve ayırcı tanıları

**Subklinik hipertiroidinin endojen nedenleri**

Basedow Graves

Toksik adenom

Multinodüler guatr

**Subklinik hipertiroidinin ekzojen nedenleri**

Aşırı tiroid hormon replasman tedavisi

Diferansiyel tiroid kanserli hastalarda tirotropin supresyon tedavisi

**Ayırcı tanılar**

Hipofiz veya hipotalamik yetersizlik

Psikiyatrik hastalık

İlaçlar (Yüksek dozda glukokortikoidler, somatostatin analogları, amfetaminler v.b.)

Şiddetli tiroid dışı hastalık

Gebeliğin ilk trimesterinin sonları

Sigara

İleri yaşı

Afrika kökenli olmak

Endojen subklinik hipertiroidi prevalansı, tanı kriterlerine ve çalışılan populasyonun yaşına ve cinsiyetine, kullanılan TSH tahliline ve iyot alımına bağlı olarak %0,6 ila %16 arasında değişmektedir. Subklinik hipertiroidi prevalansı, TSH sınır değeri <0,1 mIU/l olduğunda %0,7, TSH sınırı <0,4 mIU/l olduğunda ise %1,8'dir. Subklinik hipertiroidi, iyot eksikliği olan bölgelerde nispeten sık görülen bir durumdur; prevalansı 70 yaşın üzerindeki kişilerde %15'e kadar

çökmektedir. Subklinik hipertiroidi tanısı konmadan önce tiroid fonksiyonunun doğru ölçümü ve yorumlanması gereklidir. Fizyolojideki değişiklikler, eşzamanlı hastalıklar, ilaçlar ve yaygın olarak kullanılan TSH veya tiroid hormonu immünolojik testlerindeki laboratuvar test artefaktları dahil olmak üzere potansiyel kafa karıştırıcı faktörler dikkate alınmalıdır. Subklinik hipertiroidi, serum TSH'yi baskılanan ilaçlar (dopamin veya yüksek dozda glukokortikoidler, somatostatin analogları, dobutamin, amfetamin, beksaroten, bromokriptin), psikiyatrik hastalıklar, tiroid dışı hastalıklar ve hipotalamik-hipofizer hastalıklar gibi TSH'nın düşük olduğu durumlardan ayırt edilmelidir. Subklinik hipertiroidinin nedenlerini birbirinden ayırt etmek için sintigrafi ve 24 saatlik radyoaktif iyot alım testi kullanılabilir. Graves hastalarında normal veya yüksek alım görüldürkeni Toksik MNG'de otonom olarak çalışan alımın arttığı sıcak nodül veya nodüller şeklindedir. Bunun yanında, subakut tiroiditli hastalarda, eksojen tiroid hormonu veya iyot içeren preparatlar alan hastalarda ise alım düşük veya hiç yoktur. Bu testlerin yanında, 24 saatlik idrarda iyot atılımının ölçümü yüksek iyot alımı şüphesinin doğrulanmasına yardımcı olabilir. Renkli akım Doppler ultrasonografi ile tiroid boyutu, ekojenite, nodüllerin varlığı/yokluğu ve vaskülarizasyon hakkında önemli bilgiler sağlar.

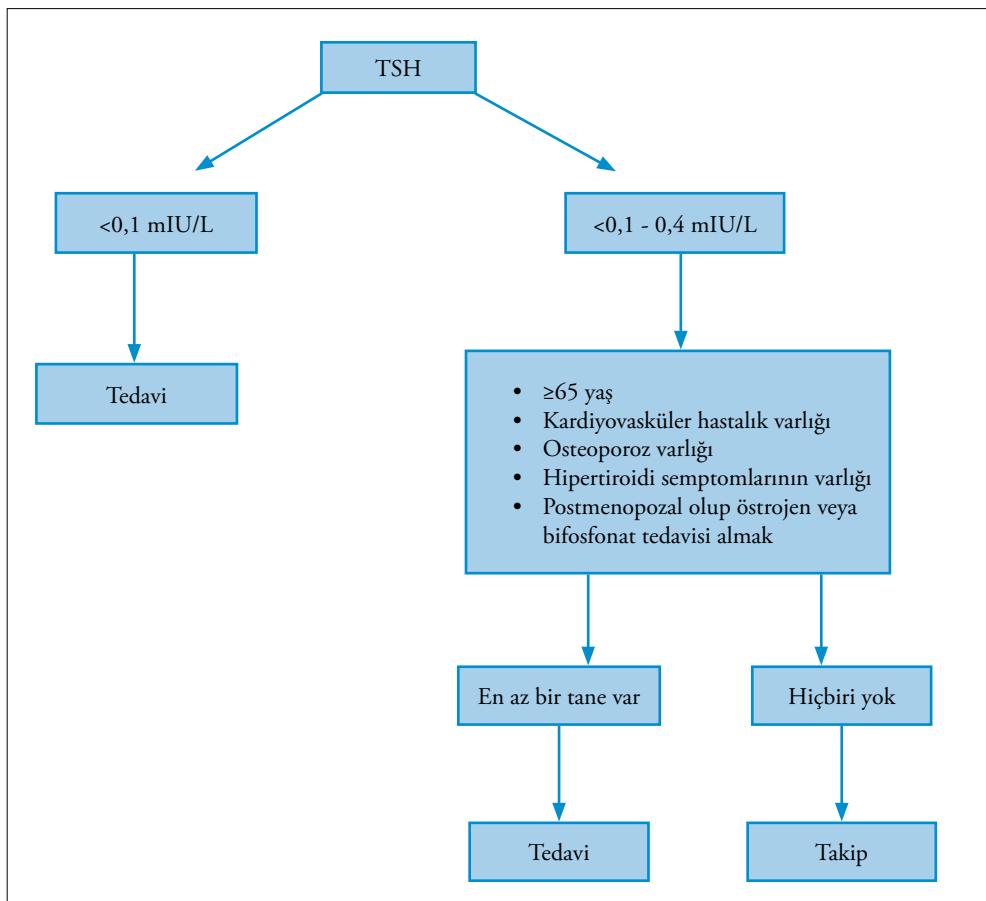
Subklinik hipertiroidi, aşık hipertiroidiye ilerleyebilir ve bunun yanında artmış kardiyovasküler hastalık ve iskelet sistemi hastalıkları ile ilişkili olabilir. TSH supresyon derecesi, subklinik hipertiroidi nedenleri, hastanın yaşı ve TSH supresyon süresindeki farklılıklar subklinik hipertiroidinin olumsuz sonuçlarını etkileyebilir. Hafif subklinik hipertiroidili hastalarda serum TSH düzeyleri takip sırasında sıklıkla normale dönerken, aşık hipertiroidiye ilerleme riski 7 yıl içinde %0.5 ile %0.7 arasında değişmektedir. Buna karşılık, TSH düzeyleri <0.1 mIU/l olan hastalarda genellikle kalıcı hastalık veya aşık hipertiroidiye ilerleme görülür. Aşık hipertiroidiye ilerleme riski yıllık %5 ile %8 arasındadır. Metimazol ile ön tedavi bu riski azaltabilir ancak etkinliği belirsizdir. Subklinik hipertiroidisi olan 65 yaşın üzerindeki hastalar, ötiroid hastalara kıyasla daha yüksek oranda kardiyovasküler hastalık görme riskine sahiptirler. Yapılan bir meta-analizde 8.711 hasta değerlendirilmiş, TSH düzeyleri <0,1 mIU/l olan hastalarda atriyal fibrilasyon riskinin artığı ve atriyal fibrilasyon riskinin TSH düzeyleriyle ters orantılı olduğunu gösterilmiştir. Vasküler hastalık öyküsü olan 70 ile 82 yaş arası hastalarla yapılan prospektif bir kohort çalışmada, TSH düzeyleri <0,45 mIU/l olan hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılma riskinin ötiroid hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterildi. Danimarka'da yapılan retrospektif, popülasyona dayalı büyük bir çalışma, subklinik hipertiroidinin, tüm nedenlere bağlı mortalite ve majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu ve kalp yetmezliğinin artan kardiyovasküler mortalitenin onde gelen nedeni olduğunu gösterdi. Aşık hipertiroidi, artmış kemik döngüsü, azalmış kemik yoğunluğu (özellikle kortikal kemikte) ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. Subklinik hipertiroidi postmenopoz kadınlarda benzer etkiler gösterebilir. Bunun yanında subklinik hipertiroidinin erkeklerde veya premenopoz kadınlarda da etkisi olduğuna dair azda olsa kanıt vardır. Ancak subklinik hipertiroidi tedavisinin kırık riskini azaltıp azaltmadığını dair herhangi bir çalışma yoktur.

## Tedavi

Subklinik hipertiroidide tedavi hedefimiz TSH düzeylerinin normalleşmesidir. Ancak her subklinik hipertiroidi vakasını tedavi etmiyoruz, hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerine göre tedavi veya takip kararı veriyoruz. Subklinik hipertiroidi teşhis konmuş olan ve yaşıları 65'in üzerinde

olan hastalara tedavi uygulanması önerilmektedir. Yaşıları 65'in altında olan hastalarda ise, TSH düzeyleri 0,1 mIU/l'nin altındaysa tedavi önerilirken, 0,1 ile 0,4 mIU/l arasındaysa ve asemptomatik ise takip edilmesi tavsiye edilir. Eğer hasta 65 yaşın altındaysa ve semptomları mevcut ise veya eşlik eden kalp hastalığı, osteoporoz gibi durumları varsa tedavi düşünülmelidir. Ayrıca, 65 yaşın altındaki postmenopozal hastalarda östrojen veya bifosfonat tedavisi almadıysa tedavi düşünülebilir (Şekil 10.1).

Subklinik hipertiroidinin tedavi seçenekleri arasında, antitiroid ilaç (ATİ), radyoiyot tedavisi ve cerrahi vardır. Bu tedaviler subklinik hipertiroidi nedenlerine ve hastanın özelliklerine göre değişir. Subklinik hipertiroidi Graves hastalığına bağlı ise ATİ tedavisi ön plana çıkar iken, Radyoiyot tedavisi toksik adenom veya toksik multinodüler guatr hastalığında ön plana çıkar. Cerrahi tedavi ise daha çok büyük guatırı olan, kompresyon semptomları olan, eşlik eden hiperparatiroidizmi olan veya tiroid kanserinden şüphelenilen hastalarda ön plana çıkar.



**Şekil 10.1.** Subklinik hipertiroidide tedavi

## TEMĐ Öneriler

- Subklinik hipertiroidi tanısı, düşük serum TSH seviyesi ve normal seviyelerde FT4 ve/veya FT3 ile konulur.
- Graves hastalığı genç hastalarda subklinik hipertiroidinin en sık nedeni iken toksik multinodüler guatr ve toksik adenom yaşlanmaya birlikte daha sık görülen nedenler haline gelir.
- Subklinik hipertiroidinin nedenlerini birbirinden ayırt etmek için sintigrafi ve 24 saatlik radyoaktif iyot alım testi kullanılabilir.
- Yüksek iyot almışından şüphelenildiğinde 24 saatlik idrarda iyot atılımının ölçümü yapılabilir.
- Graves hastalığına bağlı subklinik hipertiroidide ATİ tedavisi düşünülürken, toksik adenom veya toksik multinodüler guatr hastalığına bağlı subklinik hipertiroidide ise radyoiyot tedavisi düşünülür.
- Cerrahi tedavi ise daha çok büyük guatrı olan, kompresyon semptomları olan, eşlik eden hiperparatiroidizmi olan veya tiroid kanserinden şüphelenilen hastalarda düşünülür.

## Kaynaklar

1. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:1–9. doi: 10.1530/eje.1.01809. PMID: 15762182.
2. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):593–646. doi: 10.1089/thy.2010.0417. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21510801.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1142–54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22273398.
4. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015 Sep;4(3):149–63. doi: 10.1159/000438750. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26558232.
5. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 Feb;29(1):76–131. doi: 10.1210/er.2006-0043. Epub 2007 Nov 8. PMID: 17991805.
6. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4462–9. doi: 10.1210/jc.2002-020750. PMID: 12364419.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526–34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526. PMID: 10695693.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489–99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182. PMID: 11836274.
9. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):561–6. doi: 10.1210/jcem.84.2.5508. PMID: 10022416.
10. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;26(4):431–46. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.004. Epub 2012 May 22. PMID: 22863386.
11. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228–38. doi: 10.1001/jama.291.2.228. PMID: 14722150.
12. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):354–61. doi: 10.1038/nrendo.2011.1. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21364517.

13. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):585-91. doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed3. PMID: 21663420.
14. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):E1-8. doi: 10.1210/jc.2010-0854. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20926532.
15. Schouten BJ, Brownlie BEW, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population – predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb;74(2):257-61. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03908.x. PMID: 21044113.
16. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):146-51. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04345.x. PMID: 22283624.
17. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci*. 2009 Apr;337(4):225-32. doi:10.1097/maj.0b013e318187e16d. PMID: 19402203.
18. Nolte MR, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hufner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol*. 1996 Mar;134(3):337-41. doi: 10.1530/eje.0.1340337. PMID: 8616532.
19. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):2372-82. doi: 10.1210/jc.2013-4184. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24654753.
20. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4701-5. doi: 10.1210/jcem.85.12.7085. PMID: 11134131.
21. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, Camuso P, De Sanctis V, Lupoli G. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec;145(6):691-6. doi: 10.1530/eje.0.1450691. PMID: 11720892.
22. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012 May 28;172(10):799-809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402. PMID: 22529182.
23. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJ; PROSPER Group. PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):852-61. doi: 10.1210/jc.2011-1978. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22238391.
24. Rosario PW. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Dec;52(9):1448-51. doi: 10.1590/s0004-27302008000900007. PMID: 19197452.
25. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. PMID: 27521067.
26. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):905-17. doi: 10.1056/NEJMra042972. PMID: 15745981.
27. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2544-54. doi: 10.1001/jama.2015.16535. PMID: 2667097.



## GRAVES' ORBITOPATİ

### Tanım

Graves' orbitopati (GO), retroorbital dokuların otoimmün bir hastalığıdır. Graves hastalığının en önemli ekstratiroidal bulgusuudur, daha az sıklıkla kronik otoimmün tiroïditli hastalarda da görülebilir. İnsidansı yılda 10.000 kişide 1,9 vaka şeklindedir.

### Patogenez

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak TSH reseptörü (TSH-R) antikoru (TRAb) bağlanmasıyla orbital fibroblastların aktivasyonu, ekstraselüler matris moleküllerinin ekspresyonuna ve glikozaminoglikanların birikmesine yol açarak ödem, konjesyon ve bağ dokusu modellemesine neden olmasına tanımlanmaktadır. Genel sonuç, ekstraoküler kas genişlemesi ve orbital yağ artışıdır. Son çalışmalar orbital dokudaki IGF-1 reseptörünün TSH-R ile çapraz bağlanmasıının bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Tiroid fonksiyonunun kontrolü tüm GO hastalarında çok önemlidir; ancak, seyir ve şiddet her zaman tiroid hormon seviyeleriyle korelasyon göstermez.

### Risk faktörleri

Kadınların daha yüksek risk altında olduğu Graves hastalığının aksine, GO'de cinsiyetin rolü tartışılmıştır. Son çalışmalar GO için belirgin bir cinsiyete bağlı risk bulmazken, daha önceki çalışmalar erkekler için biraz daha yüksek bir risk olduğunu öne sürmüştür. Bu değişkenlik, yıllar içinde sigara içme eğilimlerindeki değişikliklerle ilgili olabilir. Graves' Orbitopati'nın yaygınlığı yaşılanmayla (40-60 yaş) artmaktadır ve yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında zirveye ulaşır.

Graves' Orbitopati için belirlenen risk faktörleri arasında sigara içme, cinsiyet, ileri yaş, HLA DRB3\*0101/\*0202 heterozigotluğu dahil genetik, daha geniş lateral duvar orbital açısı, yüksek TRAb seviyeleri, yüksek tedavi öncesi T3 ve T4 seviyeleri, kontrolsüz hipo/hipertiroidizm ve RAI tedavisi yer almaktadır. Sigara içmek, günde içilen sigara sayısıyla orantılı olarak, GO için en önemli risk faktörüdür. Eski sigara içicileri, mevcut sigara içicilerinden daha düşük riske sahiptir. Hastalar sigarayı bırakma programlarına yönlendirilmelidir. Son veriler, statin kullanımının Graves hastalarında daha düşük orbitopati riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

### Tanı

Graves' Orbitopati, genellikle hipertiroidi tanısı ile birlikte veya hipertiroidi tedavisi başlandıktan sonra ilk altı ay içerisinde ortaya çıkar. Olguların az bir kısmında ise hipertiroidi tanısından önce ya da tanidan sonraki yıllar içerisinde, hatta bazen hasta ötiroid iken gelişebilir.

Graves' Orbitopati tanısı genellikle klinik olarak konulur. Üç bulgudan ikisinin bir arada görülmüşle teşhis edilir. Bunlar; immün ilişkili tiroid disfonksiyonu, bir veya daha fazla oküler bulgu

veya bir veya daha fazla ekstraoküler kasın tendonu koruyan fuziform genişlemesinin radyolojik olarak gösterilmesi olarak sayılabilir.

Hastaların büyük kısmında göze kum kaçma hissi, fotofobi, aşırı göz yaşaması gibi hafif göz semptomları, %70’inde bulgu olarak görünümde değişiklik vardır. Bu değişiklik daha çok göz kapığı retraksiyonu, proptozis veya periorbital ödeme bağlı olarak ortaya çıkar. En sık bulgu üst göz kapığı retraksiyonudur (%90-98) ve eğer yoksa tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Hastaların %3-5’inde ise görmeyi tehdit edebilecek ciddi göz tutulumu mevcuttur. Çift görme, retroorbital ağrı, görmede bulanıklık, renk algılamasında bozulma gibi semptomlar distiroïd optik nöropati (DON) habercisi olabilir.

Orbital görüntüleme sıra dışı veya tek taraflı vakalarda tanı koymada, yönetim için ayırcı tanı sağlamada ve klinik ve cerrahi takipte yardımcı olmadı önemli bir rol oynayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (US), renkli Doppler görüntüleme ve oktreotid sintigrafisi GO tanısında ve yönetiminde rol oynayabilir. BT, kemiklerin ve yumuşak dokuların görüntülenmesinde üstünlüğü nedeniyle GO tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca cerrahi yönetim gerektiren hastalarda orbital dekompresyon planlaması için tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Yumuşak dokuların görüntülenmesinde üstünlüğü nedeniyle hastalık aktivitesini tespit etmek için MRG tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir ve bazı klinisyenler tarafından GO tanısı için ilk seçenek yöntem olarak kabul edilir.

Graves’ Orbitopati, genel seyri itibarıyla farklı dönemlerden geçer. İlk olarak inflamasyonun eşlik ettiği, göz belirti ve bulgularında kötüye gidişin olduğu “başlangıç dönemi” görülür. Bu dönemi, bulgu ve belirtilerin stabil kaldığı “plato dönemi” izler. Bundan sonra tedrici bir “iyileşme dönemi” başlar, fakat bazı belirti ve bulgular kalıcıdır. Son dönemde ise inflamasyon düzelir, fibrozisle yer değiştirir, ödem çözülür ve ilerleme durur.

Graves’ Orbitopati’de hastalığın derecelendirilmesinde “aktivite” ve “şiddet” kavramları kullanılır.

## Hastalık Aktivitesi

İnflamasyonun varlığına ve şiddetine işaret etmektedir. Aktivite değerlendirilmesinde “Klinik Aktivite Skoru (KAS)” kullanılarak inflamasyon bulguları puanlanır. KAS, hastanın ilk muayene-sinde bakılmalıdır. Takip eden muayenelerde sonradan ortaya çıkan belirti ve bulgular da üzerine eklenerek ilerleme varsa belirlenmiş olur. Her bir kriter 1 puan olmak üzere, 5 yumuşak doku bulgusu ve 2 belirti ile toplam 7 puanla değerlendirilir. Yedi puan üzerinden 3 ve daha fazlasının saptanması aktif hastalığa işaret eder (Tablo 11.1). GO progresini değerlendirmek için bu 7 kritere ek olarak 3 kriter (son 1-3 ayda egzoftalmusta  $\geq 2$  mm artış, göz motilitesinde  $\geq 8^\circ$  azalma, görme keskinliğinde azalma) daha dikkate alınarak takipte 10 kriterli KAS skoru kullanılır.

**Tablo 11.1.** Klinik Aktivite Skoru (KAS)

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Yukarı ya da aşağı bakışla ağrı
3. Göz kapaklarında kızarıklık
4. Konjuktivada kızarıklık
5. Göz kapaklarında şişme
6. Karunkül ve/veya plika inflamasyonu
7. Konjunktival ödem

## Hastalık Şiddeti

Hastalık dönemlerinden herhangi birinde hastadaki fonksiyonel veya kozmetik değişikliklerin derecesini tanımlar. Bu amaçla kullanılan NOSPECT, VISA ve Total Göz Skoru yöntemleri de bulunmakla birlikte bunlar klinik ve araştırma çalışmaları ile valide edilmemiştir. Bu nedenle TEMD hastalık şiddeti değerlendirmesinde “European Group On Graves’ Orbitopathy (EUGOGO)” grubunun konsensus raporundaki aşağıdaki kriterlerin kullanımını önermektedir. Tablo 11.2’de hafif, orta-ciddi ve görmeyi tehdit eden GO’nun özellikleri verilmiştir.

GO şiddet değerlendirme kriterleri şunlardır:

- Kapak açıklığı (milimetre cinsinden kapak kenarları arasındaki uzaklık)
- Göz kapaklarında şişlik (yok/müphem, orta, ciddi)
- Göz kapaklarında kızarıklık (yok/var)
- Konjuktivada kızarıklık (yok/var)
- Konjunktival ödem (yok/var)
- Karunkul veya plika inflamasyonu (yok/var)
- Egzoftalmus (aynı hasta için aynı Hertel ekzoftalmometre ve aynı interkantal mesafe kullanılarak milimetre cinsinden ölçüm)
- Subjektif diplopi skoru; 0= Diplopi yok, 1= Aralıklı diplopi (yorgunken ya da uyandıktan sonra primer bakış pozisyonunda gelişen), 2= Sabit olmayan diplopi (uç bakışlarda diplopi), 3= Sürekli diplopi (primer ya da okuma pozisyonunda sürekli)
- Göz kaslarında etkilenme (derece cinsinden göz hareketleri)
- Korneal etkilenme (yok/punktat keratopati/ülser)
- Optik sinirde etkilenme [düzeltilmeden sonra görme keskinliği, renkli görme, optik disk, rölatif afferent pupiller defekt (yok/var), optik sinir kompresyonundan şüpheleniliyorsa görme alanı]

**Tablo 11.2.** Hastalık şiddetine göre GO sınıflaması**Hafif GO**

Günlük hayatı etkileyecek yakınması olmayan veya immünsupresif tedaviyi veya cerrahi müdahaleyi gerektirmeyecek kadar hafif olan hastalar

Bu hastalarda genelde şu durumlardan en az biri mevcuttur:

- Minör kapak retraksiyonu (<2mm)
- Hafif yumuşak doku tutulumu
- İrk ve cinse göre normalden <3mm artmış egzoftalmus
- Geçici diplopi ya da diplopi yok
- Lubrikanlara yanıt veren korneal maruziyet

**Orta-ciddi GO**

Görmeyi tehdit eden GO'su olmayıp aktif dönemde immünsupresif tedaviyi, inaktif dönemde ise cerrahi müdahaleyi gerektirebilecek kadar günlük hayatı etkileyen yakınması olan hastalar

Bu hastalarda genelde şu durumlardan en az biri mevcuttur:

- ≥2 mm kapak retraksiyonu
- Orta-ciddi derecede yumuşak doku tutulumu
- İrk ve cinse göre normalden ≥3 mm egzoftalmus\*
- Aralıklı ya da sürekli diplopi

**Görmeyi tehdit eden GO**

DON olanlar ve/veya korneada ülser gelişen hastalar

Bu grup hastada acil tedavi gerekmektedir.

\* Türkiye için medyan Hertel derecesi büyük bir çalışmada medyan 13 mm ve toplumun %95 üst sınırı 17 mm olarak verilmiştir. Bu çalışmada cins ayırmayı yapılmamıştır. Bir başka küçük çalışmada, erkekler için min-max Hertel dereceleri (8-20), kadınlar içinse (8-19) olarak verilmiştir.

GO'da hastalığın klinik aktivite ve şiddeti yukarıda belirtilen standardize edilmiş kriterlere göre belirlenmeli ve hastalar aktif/inaktif ve hafif, orta-ciddi veya görmeyi tehdit eden GO olarak sınıflandırılmalıdır; bu değerlendirmeye EUGOGO hastalık spesifik GO-yaşam kalite anketi dahil edilmelidir (orta kanıt düzeyi).

### **GO'da Tedavi Yaklaşımı**

Graves' Orbitopatisi olan hastaların genel tedavisi şunları içerir: (a) hipertiroidizmin tersine çevrilmesi; (b) hipotiroidizmin izlenmesi ve derhal tedavisi; ve (c) varsa sigarayı bırakma.

Graves' Orbitopati, hastaların 1-3 yıl içinde aktif fazdan durağan faza ilerlemesiyle ve gelecekte tekrarlama riskinin %5-10 olmasıyla kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tanı konduğunda, hastalığın aktif, inflamatuar fazını hedeflemek ve hastalığın kronik veya fibrotik fazında tedaviye daha dirençli olabilen hastalığın şiddetini azaltmak için tedaviye hemen başlanmalıdır.

## GO'da Hipertiroidi Tedavisi

Tiroid fonksiyonları kontrol altında olmayan (hipertiroid ya da hipotiroid) hastalarda GO seyri daha kötü olmaktadır. Bu nedenle, seçilen tedavi yöntemi her ne olursa olsun hastalar bir an önce ötiroid hâle getirilmeli, ötiroidizmin stabil şekilde devamı sağlanmalıdır (yüksek kanıt düzeyi).

Tedavi değişikliğinin erken aşamalarında tiroid fonksiyonlarının sık kontrolü gereklidir (her 4-6 haftada bir). Antitiroid ilaç tedavisi (ATİ) veya total tiroidektominin ötiroidizmin sağlanması dışında, GO'nun seyrinde ek bir yararının olduğu gösterilememiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da orta-ciddi şiddette GO'da erken cerrahi ile medikal tedavi yapılan hastalar arasında GO gidişi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hafif ve inaktif GO'da standart kriterlere ve hastanın da seçimine göre herhangi bir tedavi uygulanabilir (düşük kanıt düzeyi).

Hafif ve aktif GO'da ATİ veya tiroidektomi tercih edilmelidir, RAİ tedavisi seçilirse steroid profilaksi ile verilmelidir (orta kanıt düzeyi).

Orta-ciddi ve inaktif GO'da herhangi bir tedavi uygulanabilir, ancak RAİ tedavisi seçilirse ve risk faktörleri varsa (sigara, yüksek TSH reseptör antikor düzeyi) steroid profilaksi ile verilmelidir (düşük kanıt düzeyi).

Orta-ciddi ve aktif GO ve görmeyi tehdit eden GO'da GO tedavisi tamamlanana kadar hipertiroidi tedavisi ATİ ile yapılmalıdır (orta kanıt düzeyi).

### a. Antitiroid İlaç Tedavisi (ATİ)

Graves' Orbitopati olgularında sıkılıkla tercih edilen yöntemdir. Ancak, ilaç kesilmesinden sonra hipertiroidinin nüks riski olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durum GO'nun ilerlemesini tetikleyebilir. Bu nedenle ATİ'nin erken kesilmemesi ve kesildikten sonra da nüks açısından yakın takibe devam edilmesi uygun olur.

### b. Tiroid Cerrahisi

Çalışmalarda ATİ tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir. Tiroid bezi büyük ise ( $>50$  mL) ve/veya trakeal kompresyon bulguları veya tiroid kanser şüphesi olan nodüler guatr mevcutsa, cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi yöntem olarak totale yakın veya total tiroidektomi tercih edilmelidir. Cerrahi sonrası erken dönemde tiroid replasman tedavisine başlanarak hipotiroidiye izin verilmemesi, GO'nun kötüye gitmesini engellemek açısından şarttır.

### c. RAİ Tedavisi

RAİ tedavisinin özellikle takip eden altı ay içerisinde, yeni GO gelişimi ya da mevcut GO'nun seyri üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle orta-ciddi aktif ve görmeyi tehdit eden GO'su olanlarda kullanılmamalıdır. Bu konuda yapılmış olan az sayıdaki randomize çalışmada, RAİ tedavisi sonrasında hastaların %15-37'sinde GO progresyonu bildirilmiştir. Bu risk artışı özellikle RAİ tedavisi öncesi GO olan, sigara içen, şiddetli hipertiroidisi olan, TSH reseptör antikor düzeyleri yüksek hastalar için söz konusudur. Risk faktörleri olan hastalara steroid

profilaksi ile RAİ tedavisi uygulanması uygun olacaktır. Hafif ve aktif GO ve orta-ciddi ve inaktif GO olan hastalara profilaktik steroid tedavisi ile RAİ verilebilir. Profilaktik steroid tedavisi için yüksek risk varlığında RAİ tedavisinden 1-3 gün sonra oral prednizolon (0.3-0.5 mg/kg/gün) başlanarak 3 ayda azaltılarak kesilmeli, düşük risk varlığında ise 0.1-0.2 mg/kg prednizolon başlanıp azaltarak 6 hafta sonra kesilmelidir (yüksek kanıt düzeyi).

Hafif-inaktif ve en az 6 aydır stabil olduğu bilinen GO'su olan hastalar ise RAİ tedavi sonrası hipotiroididen kaçınıldığı ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri olmadığı sürece steroid verilmeden RAİ tedavisi alabilirler. RAİ tedavisi verilecek tüm hastalarda öncelikle sigara bırakılmalıdır.

## GO Tedavisi

Tedavi seçimi GO'nun klinik aktivite ve şiddetine göre yapılmalıdır.

Aşikar GO olan ve kötüleşme riski taşıyan hafif olguların (aktif GO, sigara içen, tiroid hormonları çok bozuk, yüksek TSH reseptör antikoru) hem endokrin hem de oftalmolojik olarak yakın takibi için bu konuda uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmesi önerilir (düşük kanıt düzeyi).

Hafif GO olgularında lokal tedaviler ve aktif olgularda selenyum tedavisi uygulanabilir. Orta ciddi GO olan olgularda ise tedavide öncelikle 1. basamak tedavilerle başlanıp cevapsızlık ya da yetersiz cevap durumunda 2. basamak tedavilere geçilmelidir.

## Semptomatik Tedavi

Tüm hastalara suni gözyası damlaları önerilir (düşük kanıt düzeyi).

Yeterli kapak kapanması olmaya korneası açıkta kalan veya göz kuruluğu semptomları olan hastalarda lubrikan göz damaları veya merhemler, uykuda gözlerin kapatılması, fotofobi, rüzgâr ve soğuk havaya karşı güneş gözlüğü kullanılması, kısa süreli lokal steroid ya da non-steroid göz damaları semptomatik diplopisi olan hastalarda prizma gözlük, gece yatarken başın yükseltilmesi (periorbital ödemini azaltmasına yardımcı olur; bu konuda diüretik tedavinin faydası yoktur) gibi uygulamalar semptomatik tedavide kullanılabilir.

## Sigaranın Bırakılması

Graves hastlığı olan tüm hastalar sigaranın GO üzerine zararlı etkileri açısından bilgilendirilmeli ve GO varlığından bağımsız olarak hastaların sigarayı bırakması sağlanmalıdır (yüksek kanıt düzeyi). Hastaların gerekirse sigara bırakma ünitelerine yönlendirilerek profesyonel yardım almaları sağlanmalıdır.

Şu noktalar hastalara vurgulanmalıdır:

- Sigara içmek GO gelişimi açısından risk yaratmaktadır: Sigara içenlerde GO gelişme riskinde 7-8 kat artış söz konusudur. GO'nun ciddiyeti, içilen sigara sayısıyla doğrudan ilişkilidir.
- Sigara mevcut GO'nun kötüleşmesine neden olmaktadır.
- Sigara GO'ya yönelik tedavilerin etkinliğini azaltmaktadır.
- Sigara RAİ tedavisinden sonra GO ortaya çıkması ya da ilerlemesi riskini artırmaktadır.
- Sigarayı bırakanlarda GO'nun kötüleşme riski azalmaktadır.

## Hipercolesterolemİ Tedavİ

Yüksek kolesterol düzeylerinin GO için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle, randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, hipercolesterolemisi olan GO'lu hastalara statin tedavisi başlanması düşünülebilir (düşük kanıt düzeyi).

### a. Hafif GO Tedavİ

Hastaların çoğu uygundan yaklaşım yakın takiptir. "Bekle-gör" politikası uygun yaklaşımındır. Spontan iyileşme olabileceği için semptomlara yönelik lokal tedaviler genellikle yeterlidir. Ancak GO %10-15 olguda ilerleyebilir. Bu düzeyde riskleri faydalardan daha fazla olması nedeni ile steroid tedavisi önerilmez. Ancak yaşam kalitesi belirgin bozulan çok az bir grup hastada GO aktifse düşük doz immünonmodülasyon (kortikosteroid) tedavi veya GO aktif değilse reabilitite edici cerrahi önerilebilir.

### Selenyum

Selenyum otoimmün tiroiditli olgularda inflamatuvar aktiviteyi azaltabilir. Hafif GO'da, randomize, placebo kontrollü, hafif selenyum eksikliği olan bölgelerde yapılan bir çalışmada, altı ay süreyle günde iki kez verilen 100 µg selenyum tedavisinin göz bulgularında iyileşmeye neden olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Selenyum eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan GO hastalarındaki etkisi ise bilinmemektedir.

Göz bulguları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve genellikle GO'nun daha şiddetli formlara ilerlemesini önlediği için yeni başlayan, hafif ve aktif GO'lu hastalara 6 ay süreli selenyum tedavisi verilmesi önerilir (orta kanıt düzeyi).

### b. Orta-Ciddi GO Tedavİ

Orta-ciddi GO'da tedavi yaklaşımı hastalığın aktif/inaktif olmasına göre değişir. Aktif hastalık varlığında ilk basamak tedavi medikal (kortikosteroid +/- mikofenolat) tedavidir. İnaktif hastalık varlığında ise rekonstrüktif cerrahidir.

Medikal tedavide hedef GO aktivitesini azaltmak, kas fonksiyonunu iyileştirmek, eğer varsa optik sinir kompresyonunu düzeltmek ve daha sonra gerekebilecek rehabilitatif cerrahi gereksinimini azaltmaktır.

### Kortikosteroid Tedavİ

Orta-ciddi ve aktif hastalıkta ilk basamak medikal tedavi anti-inflamatuvar ve immünsupresif özellikleri nedeni ile intravenöz (IV) kortikosteroid tedavisidir.

2021 EUGOGO kılavuzunda IV metilprednizolon ve oral mikofenolat sodyum (veya mofetil) ile kombinasyon tedavisi orta-ciddi ve aktif GO için birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir (orta kanıt düzeyi).

Orta-ciddi, fakat inaktif GO olan olgularda kortikosteroİdlere cevap beklenmez. GO süresi uzun olan olgular da muhtemelen hastalık inaktif fibrotik evreye ulaşlığı için medikal tedaviden fazla fayda görmeyebilirler. Hastaların kortikosteroid tedaviden en fazla yarar göreceği dönem aktif

hastalığın olduğu ilk aylardır. Yumuşak doku inflamasyonunu en iyi kontrol eden yöntem İV kortikosteroid tedavisiidir ve birçok randomize çalışmada oral kortikosteroid tedaviye etki ve yan etki açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, İV kortikosteroid tedavisi ile 3-4 hafta içerisinde yanıt değerlendirilebilmekte ve yanıtsız hastalarda erken dönemde tedavi değişikliği yapılmaktadır. Çeşitli randomize klinik çalışmalarında, İV kortikosteroid tedavisinde cevap oranı %70-80, oral kortikosteroid tedavisinde ise %50-60 olarak bulunmuştur.

Topikal kortikosteroid damlaları ve göz içi depo enjeksiyonlarının sistemik tedaviye kıyasla etkili olduğu gösterilmemiştir ve göz içi enjeksiyonlar körlük dahil olmak üzere potansiyel olarak ciddi yan etkilerle ilişkilidir.

İV kortikosteroid tedavisiyle ilgili genel prensipler şunlardır:

Birbirini takip etmeyen günlerde ve tek seferde tercihen 500 mg/gün olacak şekilde uygulanmalıdır. Haftada iki kez uygulanabilir, ancak "İV pulse"lar arasında en az iki gün geçmelidir.

İV kortikosteroid tedavide majör yan etki akut hepatik yetmezlidir. Fakat bu nadiren ve total dozun 8 gr'ı geçtiği hastalarda izlenmektedir. Dolayısıyla kümülatif metilprednizolon dozunun her kür için 8.0 gr'ı geçmemesi önerilmektedir.

Yüksek doz İV kortikosteroid verilecek olan hastalar, karaciğer disfonksiyonu (karaciğer enzimleri, hepatit B ve C serolojisi), kardiyovasküler komplikasyonlar için potansiyel risk faktörleri (hipokalemi, kardiyak aritmiler, kontrollsüz ciddi hipertansiyon), peptik ülser, diyabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu, glokom, tüberkuloz varlığı açısından taranmalı ve tedavi sonrası gelişebilecek yan etkiler açısından izlenmelidir. GO için glukokortikoid alan hastaların bahsedilen yan etkiler dışında kalça osteonekrozu ve psikoz gibi yan etkiler açısından sürekli gözetim altında tutulması gereklidir. Kontrollü diyabet ve/veya hipertansiyon, kortikosteroid tedavisi için kontrendikasyon kabul edilmemelidir. Ancak, karaciğer enzimlerinin normalin dört kat üstünde olduğu karaciğer disfonksiyonu, ciddi kardiyovasküler durumlar, ciddi hipertansiyon, kontrollsüz diyabette İV kortikosteroid verilmemelidir. İV kortikosteroid tedavisinin potansiyel ciddi yan etkilerin tedavi edilebileceği deneyimli merkezlerde uygulanması önerilir (orta kanıt düzeyi).

İV kortikosteroid tedavisi için yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş farklı uygulama protokollerİ mevcuttur.

Çoğu orta-ciddi ve aktif GO vakalarının tedavisinde kullanılan protokol; 6 hafta boyunca haftada bir kez 500 mg metilprednizolon, takiben 6 hafta boyunca haftada bir kez 250 mg metilprednizolon (kümülatif doz 4,5 gr) şeklindeki uygulamadır (yüksek kanıt düzeyi).

Bu ilk basamak tedaviye aşağıda anlatılan mikofenolat tedavisinin de eklenmesi önerilmektedir.

Daha ciddi (diplopi, ciddi proptozis, ciddi yumuşak doku tutulumu olan) olgularda yüksek-doz kortikosteroid rejimi (6 hafta boyunca haftada bir kez İV 750 mg metilprednizolon, kısmi veya tam cevap alınması halinde takiben 6 hafta boyunca haftada bir kez 500 mg metilprednizolon), (kümülatif doz 7,5 gr) önerilir (orta kanıt düzeyi). İlk basamak tedaviden cevap alınamazsa, ikinci basamak tedavi için seçeneklerden biri 2. kür İV metilprednizolon olabilir. Bu amaçla ilk uygulamadan en az 3-4 hafta sonra olmak üzere 7,5 gr kümülatif dozlu protokol tekrarlanabilir.

İlk basamak tedavisi olarak oral steroid önerilmez.

Sistemik glukokortikoidler kesinlikle kontraendike ise lokal subkonjonktival/perioküler triamsinolon asetat enjeksiyonları düşünülebilir (düşük kanıt düzeyi).

Son yıllarda GO patogenezine yönelik yeni biyolojik ajanlar ile yapılan çalışmalar belirgin olarak artmıştır.

### **Mikofenolat**

Spesifik olarak aktive T ve B hücrelerini hedefleyen mikofenolatın orta-ciddi ve aktif GO tedavisinde hem monoterapi hem de İV kortikosteroid tedavi ile kombinasyonunun etkili olduğu 2 randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş ve bu nedenle EUGOGO 2021 kılavuzunda orta-ciddi ve aktif GO'nun ilk basamak tedavisinde İV metilprednizolon ile kombin kullanımı önerilmektedir (orta kanıt düzeyi). Buna göre; 6 hafta boyunca haftada bir kez 500 mg İV metilprednizolon + 0.72 g/gün mikofenolat sodyum (1g/gün mikofenolat mofetil) uygulanması; cevap alınırsa 6 hafta daha haftada bir kez 250 mg İV metilprednizolon ve 18 hafta 0.72 g/gün mikofenolat sodyum (1g/gün mikofenolat mofetil) ile devam edilmesi, ilk 6 haftada cevap alınmazsa ikinci basamak tedavilere geçilmesi önerilmektedir. Ancak yukarıda bahsi geçen çalışmaların hastaların popülasyonlarının homojen olmaması, çalışma sonuçlarının birbirleriyle tutarlı olmaması nedenleriyle bu ilaçın orta-ciddi aktif GO birinci basamak tedavisinde yer alması için daha fazla kanita ihtiyaç olduğunu düşünenler de vardır. Ayrıca gerek mikofenolatın kullanımının ülkemizde GO tedavisinde endikasyonunun onaylanmamış olması ve gerekse İV metilprednizolonla kıyaslandığında yüksek maliyeti nedenleriyle aktivite ve şiddet dereceleri yüksek olan hastalarda kullanılmasının düşünülmESİ daha makul görünmektedir.

### **Rituksimab**

B hücre CD20 molekülüne karşı etkili bir monoklonal antikor olan rituksimab, İV kortikosteroid tedaviye yanıt vermeyen orta-ciddi ve yeni başlayan (<12 ay) aktif GO'lu hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir (düşük kanıt düzeyi). Çalışmalarda 2 hafta ara ile 2 kez 1000 mg, tek doz 500 mg ve tek doz 100 mg olarak uygulanmıştır. Düşük doz (100 mg tek infüzyon) ile de iyi sonuç alınabilecegi bildirilmiştir.

### **Tocilizumab**

Anti-solubl IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab İV kortikosteroid tedaviye dirençli, aktif orta-ciddi GO'da 2. basamak tedavi olarak kullanılabilir (düşük kanıt düzeyi). Dozaj, dört aylık infüzyonda 8 mg/kg'dır.

### **Tepratumumab**

Anti IGF-1 reseptör antikoru olan tepratumumab ile yapılan çalışmalarda özellikle proptoziste belirgin azalma ve diplopide düzelmeye neden olduğunun yayınlanması üzerine EUGOGO 2021 kılavuzunda ikinci basamak, ATA-ETA 2022 konsensus raporunda birinci basamak tedavide kullanılması önerilen, GO tedavisinde çok umut verici bir ajandır (orta kanıt düzeyi). Ancak şimdilik sadece ABD'de onay almış olması, çok pahalı olması, yan etkilerinin fazla olması, uzun dönem etki ve yan etkilerinin bilinmemesi ve İV glukokortikoidlerle kafa kafaya karşılaşmalıdır.

çalışmalarının olmaması nedenleriyle ilk basamak tedavide önerilmesi için erken olduğu görüşü bildirilmiştir. Teprotumumab gebelikte kontrendikedir ve 18 yaşın altındaki çocuklar için onaylanmamıştır.

### Siklosporin, Azatioprin

Siklosporin veya azatioprin ile oral kortikosteroid kombinasyon tedavisi, orta-ciddi ve aktif GO için ikinci basamak tedavide düşünülebilir.

Orta-ciddi aktif hastalarda inflamatuvar değişikliklerde ve diplopi ile proptozisde etkileri belirgin olmakla birlikte bu yeni biyolojik ajanlar glukokortikoid tedaviye göre daha pahalı tedavi yöntemleridir ve yan etkileri fazladır. Bu tür tedavilerin potansiyel ciddi yan etkileri yönetebilecek deneyimli merkezlerde uygulanması önerilir.

### Orbital Radyasyon (OR) Tedavisi

Diplopi (progresif) ve/veya gözde hareket kısıtlılığı (ekstraoküler kas tutulumu) gelişen aktif hastalarda OR düşünülmelidir. Düşük kümülatif dozlardaki OR'nin (10 Gy) daha yüksek dozlardakine (20 Gy) benzer etkisi olduğu ve daha iyi tolere edilebileceği düşünülmekte ve >20 Gy dozlar önerilmemektedir. Kortikosteroid tedavi ile OR kombinasyonu her iki tedavinin tek başına etkisine üstünür. Otuz beş yaşından genç hastalarda potansiyel malignite gelişim riski göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik retinopati ve ciddi hipertansyon, retinal mikrovasküler değişiklikleri artırabileceği için OR için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Retinopatisi olmayan diyabet konusunda yeterli kanıt olmaması nedeni ile OR için rölatif kontrendikasyon olduğu kabul edilmektedir.

Orbital radyoterapi, özellikle diplopi ve/veya ekstraoküler motilité kısıtlaması varlığında, glukokortikoidlerle (oral veya IV) kombinasyon halinde, orta-ciddi ve aktif GO için etkili bir ikinci basamak tedavi olarak önerilir (orta kanıt düzeyi).

### Cerrahi Tedavi

Orbital dekompreşyon tedavisi, GO olgularında ilk tedavi olarak nadiren uygulanır. Ancak medikal tedavi başarısız olduğunda, özellikle DON varlığında düşünülmelidir. Rekonstrüktif cerrahi en az altı aydır hastalığı inaktif olan kişilerde uygulanmalıdır. Cerrahi yöntem hastanın ihtiyacına göre seçilmeli ve belirli bir sıra dahilinde uygulanmalıdır (sırası ile orbital dekompreşyon, şashılık cerrahisi ve kapak cerrahisi). Bu tedaviler ülkemizde sınırlı merkezde, sınırlı sayıda cerrah tarafından uygulanabilmektedir.

### c. Görmeyi Tehdit Eden (Çok Ciddi) GO

Bu durum acil tedavi gerektirmektedir.

### Görmeyi Tehdit Eden Korneal Ülserasyon

Kornea iyileşene kadar: Sık topikal lubrikan uygulanması, nem odası yaratıcı gözlükler, blefarofrafı, tarsorafı ve diğer geçici tedbirler uygulanmalıdır. Bu tedaviler yetersiz kalırsa sistemik steroid veya cerrahi dekompreşyon düşünülebilir. Korneal perforasyon/ciddi ülserasyon gelişmesi durumunda antibiyotik tedavi, acil yapıştırma, kalkan olarak amnion membran uygulanması veya

korneal greftleme yapılabilir. Korneal çatlama kontrol altına alındıktan sonra kapak kapanmasını iyileştirici (korneal çatlamanın tekrarlanması önleyici) tedavi verilmelidir.

### **Distroid Optik Nöropati**

DON olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış tedaviler yüksek doz steroid kullanımı ve cerrahi dekompreşyondur. İlk tercih edilecek tedavi yüksek doz iv kortikosteroiddir (500 mg - 1g metilprednizolon birbirini takip eden üç gün veya tercihen her iki içinde bir); 1-2 hafta içerisinde IV steroidlere yanıtızlık veya yetersiz yanıt durumunda acil cerrahi dekompreşyon yapılmalıdır (orta kanıt düzeyi).

### **Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Tedaviye başlamadan önce mutlaka yapılması önerilen GO-yaşam kalite anketi tedavi sonrasında da tekrarlanmalıdır, tedavi öncesinde yapılan göre düzelmeye olması beklenir. Orta-ciddi ve aktif GO tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yakın zamanda revize edilmiş bir bileşik indeks önerilmiştir. Tamamen objektif ölçütlerden oluşan bu indeks kapak açıklığında  $\geq 2$  mm azalma, beş kriterli KAS'da  $\geq 1$  puan azalma (spontan veya baktıla olan ağrı hariç tutulur), egzoftalmusta  $\geq 2$  mm azalma, göz kası düksiyonunda  $\geq 8^\circ$  artış olmasını içerir. Bir gözde bu özelliklerden 2 veya daha fazlasında düzelleme olması ve diğer gözde bozulma olmaması tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilebilir.

### **GO Hastalarının Takip ve Yönlendirilmesi**

Orta-ciddi ve çok ciddi GO olan olguların sıkı takibi gereklidir. Bu nedenle, hastaların GO konusunda tecrübe olan endokrinolog ve oftalmologların bulunduğu merkezlere yönlendirilmesi önerilir. Graves hastalığı öyküsü olup, GO belirti ya da bulgusu olmayan hastaların oftalmolojik açıdan daha ileri değerlendirme ihtiyacı olmamakla birlikte, GO'su olan tüm hastalar aşağıdaki tablolara uygun olarak, konuda deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir (Tablo 11.3, 4).

**Tablo 11.3.** Aşağıdakilerden herhangi biri varsa acil olarak yönlendir

#### **Semptomlar**

- Görmeye açıklanamayan bozulma
- Bir ya da her iki gözde renkli görme yoğunluğu ya da kalitesinde değişiklik
- Gözde ani dışarı fırlama öyküsü (göz küresi subluksasyonu)

#### **Bulgular**

- Belirgin korneal opasite
- Göz kapakları kapatıldığında korneanın halen görünebilir olması
- Optik diskte ödem

**Tablo 11.4.** Aşağıdakilerden herhangi biri varsa acil olmayacağı şekilde yönlendir**Semptomlar**

- Gözlerde ışığa aşırı hassasiyet (rahatsızlık veren veya son 1-2 ay içerisinde artış gösteren)
- 1 haftalık topikal lubrikant tedaviye rağmen düzelmeyen aşırı kum kaçma hissi olması
- Göz içi veya arkasında ağrı (rahatsızlık veren veya son 1 ay içerisinde artış gösteren)
- Son 1-2 ay içerisinde göz ve/veya göz kapaklarının görünümünde ilerleyici değişiklik
- Gözün görünümünde hastayı endişelendiren değişiklik
- Çift görme

**Bulgular**

- Rahatsızlık verici göz kapağı retraksiyonu
- Göz kapağı veya konjunktivada anormal şişme ya da kızarıklık
- Göz hareketlerinde kısıtlılık veya aşkar strabismus
- Çift görmeyi önlemek için başın eğilmesi

**TEMĐ Önerileri**

- Tanı doğrulanmalıdır.
- Hastaların sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır.
- Ötiroidi sağlanmalı ve sürdüründen emin olunmalıdır.
- Hastalık aktivite ve şiddeti belirlenmelidir.
- Tedavi ihtiyacı ve acil müdahale gerekliliğine hastlığın şiddetine göre karar verilmelidir.
- Tedavi yöntemine hastalık aktivitesine göre karar verilmelidir.
- Acil dekompresyon gerektiren durumlar dışında, aktif hastalık öncelikle medikal tedavi ile kontrol altına alınmalıdır ve halen ideal tedavi İV kortikosteroid tedavisidir.
- Gerek medikal, gerek cerrahi, gerekse diğer tedavilerin seçilmesi ve uygulanması tecrübe gerektiren konulardır ve hastaların bu konuda deneyimi olan endokrinoloji ve oftalmoloji merkezlerine yönlendirilmesi önerilir.

**Kaynaklar**

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marino M, Vaidya B, Wiersinga WM, on behalf of EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol 2021; 185: G43-67.
2. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, Mombaerts I, Salvi M & Stan MN. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and European Thyroid Association. Eur Thyroid J 2022; 11: e220189.
3. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S & Smith TJ. Tepratumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. Lancet. Diabetes and Endocrinology 2021; 9: 360–372.
4. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, Kahaly GJ & Ludgate M. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. Nature Reviews: Endocrinology 2020; 16:104–116.
5. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marinò M, Antonelli A, Dailey R, Harris GJ, Eckstein A, Schiffman J, Tang R, Nelson C, Salvi M, Wester S, Sherman JW, Vescio T, Holt RJ, Smith TJ. Tepratumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med 2020; 382:341-352.

6. Barbesino G, Salvi M, Freitag SK. FutureProjections in Thyroid EyeDisease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(Supp-1\_1):S47-S56.
7. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552–65.
8. Smith TJ, Janssen J. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019;40(1):236–67.
9. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:477–588.
10. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, Andersen S, Carlé A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2325–32.
11. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(1):45–50.
12. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443–9.
13. Lombardi A, Menconi F, Greenberg D, Concepcion E, Leo M, Rocchi R, et al. Dissecting the Genetic Susceptibility to Graves' Disease in a Cohort of Patients of Italian Origin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:21.
14. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E & Marino M. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: a new starting point for the therapy. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10: 933.
15. Stein JD, Childers D, Gupta S, Talwar N, Nan B, Lee BJ, Smith TJ & Douglas R. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmology* 2015; 133: 290–296.
16. Nilsson A, Tsoumani K & Planck T. Statins decrease the risk of orbitopathy in newly diagnosed patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1325–1332.
17. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, on behalf of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9–26.
18. Marcocci C, Altea MA, Leo M. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:795–8.
19. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Therapy of EndocrineDisease: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R117-33.
20. Gontzak-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, BandurskaStankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med*. 2020;10(1).
21. Gonçalves AC, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1327–34.
22. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Guglielmi R, Papini E. A 2015 Italian Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease: Comparison with European and North American Surveys. *Eur Thyroid J*. 2016;5(2):112–9.
23. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269:479-82.
24. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. life time cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477–81.
25. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:592-9.
26. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
27. Erdoğan MF, Demir Ö, Ersoy RÜ, Gül K, Aydoğan Bİ, Üç ZA, Mete T, Ertek S, Ünlütürk U, Çakır B, Aral Y, Güler S, Güllü S, Çorapçıoğlu D, Dağdelen S, Erdoğan G. Comparison of early total thyroidectomy with antithyroid treatment in patients with moderate-severe Graves' orbitopathy: a randomized prospective trial. *Eur Thyroid J* 2016;5:106-11.
28. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52.
29. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1333-7.

30. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, vonArx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31.
31. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
32. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001;24:152-8. 14.
33. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:320-32.
34. Bilen H, Gullulu G, Akcay G. Exophthalmometric values in a normal Turkish population living in the northeastern part of Turkey. *Thyroid* 2007;17:525.
35. Beden U, Özarslan Y, Öztürk HE, Sönmez B, Erkan D, Öge I. Exophthalmometry values of Turkish adult population and the effect of age, sex, refractive status, and Hertel base values on Hertel readings. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:165 -71.
36. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinò M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Currò N, Boschi A, Bernard M, vonArx G, Perros P, Kahaly GJ; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest* 2017;40:547-553.
37. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Jun;51(2):287-304.

## TİROID NODÜLLERİ

Tiroid nodülü, tiroid bezinde yer kaplayan, çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, tiroid parankiminden ultrason (US) gibi görüntüleme yöntemleri ile ayırdı edilebilen ayrı lezyonlardır. Tiroid nodüllerinin etyolojik sebepleri Tablo 12.1'de verilmiştir. Hastanın kendisi tarafından farkedilebileceği gibi, fizik muayene sırasında ya da bir görüntüleme tatkiki sırasında (boyun US, Pozitron Emisyon tomografisi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, vb) da (insidental tiroid nodülü) teşhis edilebilir. İnsidental saptanan nodüllerin önemi malignite risklerinin olmasından değil, tiroid karsinom risklerinin olmasından kaynaklanır. Toplum bazlı çalışmalarda insidental tiroid nodüllerine bağlı tiroid karsinom sıklığı %1.6 olarak bildirilmiştir.

**Tablo 12.1.** Tiroid nodülü etyolojisi

- Benign nodüler guatr
- Basit veya hemorajik kistler
- Foliküler adenom
- Fokal tiroidit alanları
- Papiller karsinom
- Foliküler karsinom
- Hurthle hücreli karsinom
- Kötü diferansiyel karsinom
- Medüller karsinom
- Anaplastik karsinom
- Primer tiroid lenfoması
- Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
- Metastatik tümörler (en sık renal hücreli karsinom, gastrointestinal, akciğer ve meme kanserleri)

Tiroid nodül insidansı palpasyon tekniği kullanılarak %4-7 arasında iken, görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 katına ulaşmaktadır. Otopsi serilerine göre erişkin çağda %50-60 oranında tiroid nodülü bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklerde göre daha sık görülmekte olup (4:1); yaşla birlikte (özellikle 40 yaş sonrası) prevalans her iki cinsiyet için de artmaktadır. Ülkemizde, US değerlendirme ile 18-65 yaş arasında prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklık %37 olarak bildirilmiştir.

Herhangi bir görüntüleme yöntemi, fizik muayene ya da semptom nedeniyle tiroid nodülü varlığının şüphelenildiğinde, ilk olarak tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü sonrasında tiroid US yapılmalı ve nodülün kanser olma riskini artırabilecek US özelliklerinin varlığı değerlendirilmelidir. Genel popülasyonda US ile değerlendirmeyle tiroid nodulu sıklığı %60 kadar yüksekkken, yalnız %5'i maligndir.

Tiroid nodülünün ileri değerlendirmesi için üç ana faktör bulunur;

1. Tiroid nodülün fonksiyonel durumu
2. Malignite riski
3. Bası semptom ve bulguları

## Klinik Değerlendirme ve Tanı

Tiroïd nodülü tespit edildiğinde ilk basamakta detaylı hikaye almak önem taşır. Hikayede hastanın yaşı, tiroid fonksiyonları ile ilişkili semptomlar (hipotiroidi, hipertiroidi), nodülün hızlı büyümesi ve disfaji, disfoni, dispne, ses kısıklığı ve öksürük gibi bası bulguları ile ilişkili olabilecek semptomlar, ilaçlar (özellikle iyot içeren), daha önce yapılan görüntülemeler, varsa biyopsiler, baş, boyun bölgesine alınan radyasyon, baş, boyun ve üst mediyastene ait cerrahiler, tiroïd hastalıklarına ait aile hikayesi veya tiroid kanseri ilişkili sendromların varlığı (Familyal meduller tiroïd kanseri, Multiple Endokrin Neoplazi, Cowden sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu, Familyal adenomatozis poli sendromu, *DICER1* sendromu, gibi) sorgulanmalıdır. Çocukluk ve adolesan çağda tiroid nodülü tanısı konanlar ve ileri yaş erkek hastalarda malignite sıklığı artması nedeniyle daha dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

**Öneri 1:** Tiroid nodülü olan hastada tıbbi öykü alma aşağıdakileri içermelidir. Hastanın yaşı ve cinsiyeti ile komorbiditelerini, nodüllerin nasıl saptandığı, seyri ve oluşturduğu şikayetleri, nodül ile ilişkili olabilecek ilaç, iyot alma öyküsü, nodül hikayesi ve ona yönelik daha önce yapılmış tetkikler ve işlemler, önceki tiroid cerrahisi sonuçları, hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları, bası semptomları, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailede tiroid nodülleri veya tiroid kanseri öyküsü ve tiroid kanser risk faktörleri sorgulanmalıdır. *Kanıt Düzeyi A*

Fizik muayenede tiroid ile birlikte santral ve lateral lenf nodu muayenesi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Tiroid bezinin boyutları, kıvamı, lokalizasyonu, nodüllerin kıvamı, büyülüğu, sayısı, eşlik eden ağrı veya lenf bezi varlığı kaydedilmelidir. Boyunda ani ortaya çıkan şistikle birlikte olan ağrı sıkılıkla nodül içi kanama düşündürürken, ilerleyici ve ağrılı büyümeye anaplastik tiroid kanseri, Riedel tiroiditi veya primer tiroid lenfomasında görülebilir. Sert, çevre dokulara fiks nodül, vokal kord paralizi, servikal lateral lenfadenopati (LAP) varlığı, bası bulguları maligniteyi düşündürmelidir. Tiroid loju hassasiyetine eşlik eden ateş, halsizlik ve disfaji ise subakut tiroiditi telkin eder. Baş boyun bölgesi harici yapılan sistemik fizik muayenede tespit edilebilecek diğer bulgular sendromik vakaların tespitine olanak sağlayabilir (kutanöz miksoma, hiperpigmentasyon varlığında Carney kompleksi, Marfanoid yapı, mukoza nörinomlarda Multiple Endokrin neoplazi 2b gibi).

**Öneri 2.** Fizik muayene, hipertiroidi veya hipotiroidiye ait bulguların varlığını, tiroid bezinin büyülüüğünü, nodülün sertliğini, boyutunu, lokalizasyonunu, çevre dokuya olan ilişkisini belirlemeyi, nodül veya tiroid bezinde ağrı ve bası bulgularının olup olmadığına değerlendirmeyle birlikte servikal lenf nodu muayenesini içermelidir. *Kanıt Düzeyi A*

Tiroid nodülü olan tüm hastalarda TSH ölçümleri yapılmalıdır. Serum TSH düzeyi, tiroid kanseri için bağımsız risk faktörüdür. İleri tiroid kanser evreleri ile yüksek TSH değerlerinin korele olduğu tespit edilmiştir. TSH değeri düşükse hipertiroidi, yüksekse hipotiroidi için ileri değerlendirme yapılmalıdır. TSH düşük olan vakalarda hiperfonksiyone nodül varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer, TSH düşük ve özellikle nodül boyutu 1,5 cm üzerinde ise nodülün fonksiyonunu belirlemek için radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Nodülün sıcak olması durumunda, bu nodüllerde malignite riskinin ihmal edilemeyecek kadar düşük olduğu varsayımdan yola çıkararak tiroid ince igne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılması gerekmektedir. Yüksek TSH düzeylerine sahip hastalarda, tiroid nodül incelemesi ötiroid hastalara benzerdir ve değerlendirmeler bu doğrultuda

yapılmalıdır. Tiroglobulin (Tg) nodül değerlendirilmesinde tümör belirteci olarak kullanılmalıdır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kalsitonin (KT) ölçüm endikasyonu için tam bir konsensüs olmamakla beraber, şüpheli biyopsilerde, tekrarlayan yetersiz biyopsilerde ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanı bilinmiyorsa önerilmektedir. MTK veya MEN 2 şüphesi varsa KT ölçümü mutlaka yapılmalıdır. KT düzeyi yüksek bulunursa tekrarlanmalıdır. KT düzeyinin anamlı olarak yüksek bulunması MTK açısından tanışal öneme sahiptir.

**Öneri 3:** Tiroid nodülü saptandığında ilk basamak laboratuar tetkiki tiroid disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla TSH ölçümü olmalıdır. Nodül değerlendirmesinde rutin KT ölçümü önerilmez. Kişiye veya ailede MTK, MEN 2 sendromu varlığında, tiroid nodülüne eşlik eden diyare, lenf nodu metastazı veya flushing olması durumunda KT düzeyi bakılmalıdır. Tiroid nodül değerlendirmesinde Tg ölçümü, rutin kalsiyum ve/veya parathormon ölçümü önerilmez. *Kanıt Düzeyi A*

Radyolojik değerlendirmede ilk basamak, tiroid US'dır. Nodül varlığında, tiroid ile birlikte anterior ve lateral kompartmanlar da US ile değerlendirilmelidir. Tiroid nodüllerini karakterize etmek ve malignite için bir risk öngörmek için US değerlendirmede nodülin ekojenitesi, kompozisyonu (solid, kistik, karışık), şekli, kenar düzeni, kalsifikasyon varlığı ve tüm servikal lenf nodları rapor edilmelidir. Malignite ile uyumlu olan bulgular hipoekojenite, infiltratif, düzensiz veya lobule kontürlü kenarlar, intranodüler mikrokalsifikasyonlar ve uzunluğun genişliğinden fazla olmasıdır (Tablo 12.2). Güncel kılavzlara US özelliklere göre risk faktörleri, kategorizasyonları ve risk faktörlerine göre biyopsi endikasyonları Tablo 12.3'de özetlenmiştir.

**Öneri 4:** İnsidentalomalar ve palpable tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde tiroid US ilk basamak tetkiktir. Rutin tarama amaçlı US önerilmez. US'de nodüllerin özellikleri (boyut, ekojenite, sınırlar, kompozit, lokasyon, kalsifikasyon varlığı, kanlanması gibi) belirtilmeli, derneklerin (ATA, AACE/ACE/EMA) veya Tiroid Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemlerinin (TIRADS) bildirdikleri kriterlere göre risk sınıflaması yapılmalıdır (Tablo 12.3.). Bu risk sınıflamaları arasındaki bazı farklardan gelen olarak bahsedilebilir. Türkiye'de sıkılıkla kullanılmakta olan raporlama sistemi Avrupa'da da sık kullanılan Europe (EU)-TIRADS'dır. *Kanıt Düzeyi A*

Elastografi, US cihazı ile yapılan nodülin sertliğiyle ilgili ölçümlere dayanan bir değerlendirme dir. Pozitif ve negatif prediktif değerleri %16-94 ve %29-100 olarak belirlenmiş olması sebebiyle rutin kullanımı önerilmez; ancak seçilmiş olgularda ayırdı edici olarak kullanılabilir.

**Tablo 12.2.** US özelliklerine ait hassasiyet ve özgüllükler

US özellikleri	Hassasiyet %	Özgüllük %	Tanışal Odds oranı
Mikrokalsifikasyon	40	88	6.78, 4.48–10.24
Düzensiz kenar	51	83	6.89, 3.35–14.1
Transvers kesitte uzunluk > genişlik	27	97	11.14, 6.6–18.9
Santral vaskülarizasyon	46	78	
Solid	73	53	4.45, 2.63–7.5
Hipoekojenite	63	62	4.5, 3.2–6.4
Halo yokluğu	56	72	

**Tablo 12.3.** Benign ve malign tiroid nodüllerinin tanısında ultrasonografik risk-sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması

Risk Skorları	AACE/ACE/AME	ATA	EU-TIRADS	K-TIRADS
Süpeli US bulguları	Belirgin hipoekojenite Spiküle/lobule kenarlar Mikrokalsifikasyon Uzunluğu genişliğinden fazla Tiroid dışı uzanım Patolojik lenf nodu	Düzensiz kenarlar(infiltratif veya mikrolobule) Mikrokalsifikasyonlar Uzunluğu genişliğinden fazla Kesintili kenar kalsifikasyonları Tiroid dışı yayılım	Oval olmayan şekil Düzensiz kenarlar Mikrokalsifikasyonlar Belirgin hipoekojenite	Mikrokalsifikasyonlar Uzunluğu genişliğinden fazla Spiküle veya mikrolobule kenarlar
Kategori	<b>Düşük risk</b> Malignite riski %1 $T_{\text{IIAB}} > 20 \text{ mm}$ Kistler Çoğunluğu kistik nodüller(süpeli US bulguları olmayan) İzoekoik süngerimsi nodüller  <b>Orta risk</b> Malignite riski %5-15 $T_{\text{IIAB}} > 20 \text{ mm}$ Kısıtlı hipoekoik veya izoekoik, ovoid - yuvarlak şekilli, düzgün veya düzensiz kenarlı, İlave olarak Intranodular vaskülarizasyon, Elastografide artmış sertlik, Makro veya devamlı kenar kalsifikasyonu Belirsiz hiperekoik noktalar	<b>Benign</b> Malignite riski <%1 $T_{\text{IIAB}}$ endike değil (saf kistik nodüller)  <b>Çok düşük şüphe</b> Malignite riski <%3, $T_{\text{IIAB}}$ $\geq 20 \text{ mm}$ veya takip Süngerimsi veya kısmi kistik nodüller (düşük, orta veya yüksek şüphe özelliklerini olmayan) Düşük şüphe Malignite riski %5-10 $T_{\text{IIAB}} \geq 15 \text{ mm}$ İzoekoik veya hiperekoik veya şüpheli US bulguları olmayan kısmi kistik nodüller  <b>Orta şüpheli</b> Malignite riski %10-20 $T_{\text{IIAB}} \geq 10 \text{ mm}$ Eşlik eden mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım veya uzunluğu genişliğinden fazla özellikleri olmayan düzenli kenarlı hipoekoik nodüller	<b>Benign (EU-TIRADS2)</b> Malignite riski %0 $T_{\text{IIAB}}$ endikasyonu saf/anekoik kistler, süngerimsi nodüller için yok  <b>Düşük risk (EU-TIRADS3)</b> Malignite riski %2-4 $T_{\text{IIAB}} > 20 \text{ mm}$ Yüksek US riskleri olmayan oval şekil, düzenli kenarlar, izoekoik veya hiperekoik nodüller  <b>Orta risk (EU-TIRADS4)</b> Malignite riski %6-17 $T_{\text{IIAB}} > 15 \text{ mm}$ Yüksek risk özelliklerine sahip olmayan Oval şekilli, düzgün kenarlı, hafif hipoekoik nodüller	<b>Benign</b> Malignite riski %1-3 $T_{\text{IIAB}} \geq 20 \text{ mm}$ Süngerimsi veya parsiyel kistik nodüllerde kuyruklu yıldız artefaktı Saf kistik  <b>Düşük Şüphe</b> Malignite riski %3-15 $T_{\text{IIAB}} \geq 15 \text{ mm}$ 3 şüpheli US bulguları olmayan kısmi kistik veya izohiperekoik nodüller  <b>Orta şüpheli</b> Malignite riski %15-50 $T_{\text{IIAB}} \geq 10 \text{ mm}$ Şüpeli US bulguları olmayan solid hipoekoik veya kısmi kistik veya izohiperekoik olup aşağıdaki bulgulardan herhangi birini içermeyen nodüller; Mikrokalsifikasyon, uzunluğu genişliğinden fazla, spiküle/mikrolobule kenarlı
	Yüksek risk Malignite riski %50-90 $T_{\text{IIAB}} \geq 10 \text{ mm}$ (seçili 5 mm) $\geq 1$ özellikle sahip nodüller; belirgin hipoekojenite, spiküle veya lobule kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, uzunluğu genişliğinden fazla olması, tiroid dışı büyümeye, patolojik lenf nodu varlığı	Yüksek şüpheli Malignite riski %70-90 $T_{\text{IIAB}} \geq 10 \text{ mm}$ Solid hipoekoik veya kısmi kistik solid hipoekoik olup eşlik eden $\geq 1$ risk faktörü Düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, uzunluğu genişliğinden fazla, tiroid dışı uzanım, yumuşak doku uzanım olan kenar kalsifikasyonu	Yüksek risk (EU-TIRADS 5) Malignite riski %26-87 $T_{\text{IIAB}} > 10 \text{ mm}$ Aşağıda eşlik eden $\geq 1$ ; oval olmayan şekil, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoekojenite	Yüksek şüpheli Malignite riski >%60 $T_{\text{IIAB}} > 10 \text{ mm}$ (seçili >5 mm) Eşlik eden aşağıdakilerden herhangi birine sahip solid hipoekoik nodüller; mikrokalsifikasyon, uzunluğu genişliğinden fazla nodül, spiküle veya mikrolobule kenarlar

## Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

US ve klinik bulgular ışığında biyopsi kararı alınmaktadır. TİİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir. TİİAB endikasyonu temel olarak nodülün US özelliklerine göre belirlenmelidir. Bethesda Tiroid sitopatolojisi raporlama sistemi 2007'de ilk defa tartışılmış ve en son 2018 de güncellenmiştir (Tablo 12.4). Multinodüler guatrda malignite riski soliter nodüller için olan riske benzerdir ve nodül sayısından bağımsızdır. Dolayısıyla, multinoduler guatr varlığında, dominant nodülden biyopsi almak yerine, her nodül bağımsız olarak değerlendirilmeli ve risk faktörlerine göre endikasyonu olan her nodülden TİİAB yapılmalıdır. Galectin-3, HBME-1, fibronectin-1, CITED-1 ve sitokeratin-19 gibi immün-histokimyasal belirteçler indetermine sitolojik sonuçlarda benign ve malign nodül ayrımında faydalansabilecek belirteçlerdir. Ancak foliküler adenom ve diferansiyel tiroid kanserlerinde görülebilen benzerlikler nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Halen günümüzde bu ayrimı ortaya koyabilecek yeterli hassasiyet ve özgüllükte bir belirteç bulunmamıştır.

**Oneri 5.** Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi kararı EU-TIRADS skoru esas alınarak verilmesi önerilir. EU-TIRADS 3 nodüller >20 mm (çok düşük risk, malignite riski %2-4); EU-TIRADS 4 nodüller >15 mm (düşük-orta risk, malignite riski %6-17); EU-TIRADS 5 nodüller >10 mm (orta-yüksek risk, malignite riski %26-87) olduğunda TİİAB yapılmalıdır. Tiroid kaynaklı metastaz varlığı düşünülen lenf nodları tespiti halinde, şüpheli lenf nodundan TİİAB, Tg veya Kalsitonin yıkama yapılmalıdır. Çoklu nodül varlığında, TİİAB kararı her nodülün boyut ve EU-TIRADS özelliklerine bakılarak alınmalıdır. Karışık yapıdaki nodüllerde solid komponentten biyopsi alınmalıdır. *Kanıt Düzeyi A*

**Tablo 12.4.** Bethesda 2023'e göre tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarının sınıflandırılması

Tanısal Sınıflandırma	Malignite Riski	Öneriler
Yetersiz tanı	13 (5-20)	Biyopsi tekrarı
Benign	4(2-7)	Görüntüleme Yöntemleri ile takip
Önemi belirsiz Atipi	22(13-30)	Biyopsi tekrar/Moleküler analiz/Lobektomi/Sürveyans
Foliküler neoplazi	30(23-34)	Moleküler analiz/Lobektomi
Malignite Şüphesi	74(67-83)	Moleküler analiz/Lobektomi/Tiroidektomi
Malign	97(97-100)	Lobektomi/Tiroidektomi

Bethesda 2023'e göre adapte edilmiştir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan görüntüleme yöntemlerinden biri de Pozitron Emisyon Tomografisidir. 18 Floro-deoksi glukoz PET yönteminin tiroid dışı nedenlerle kullanılan durumlarda, tiroid bezinde %2-3 insidansında, insidental olarak tiroid nodüllerinde fokal tutulum olduğu tespit edilmiştir. Bir meta-analizde PET tutulumu olan nodüllerde %30-35 oranında malignite tespit edilmiştir.

**Oneri 6:** İnsidental olarak 18-FDG PET görüntülemelerinde, fokal tiroid tutulumu tespit edildiğinde tiroid USG ile değerlendirilmelidir. PET tutulumu gösteren 1 cm'den büyük EU-TIRADS 4-5 nodüller ve 2 cm'den büyük EU-TIRADS 3 nodüller için biyopsi yapılmalıdır. 18-FDG PET tutulumu olan 2 cm altında EU-TIRADS 2 ve 3 nodüller 6-12 aylık aralarla USG ile takip edilmelidir. *Kanıt Düzeyi A*

**Öneri 7:** Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tiroid nodülünün ilk değerlendirmesinde veya takipte gerekli değildir. Ancak, substernal uzanımı olan veya retrosternal olan nodüllerde trakeal veya özofagial bası veya invazyon göstermesi bakımından, vasküler anatomiyi ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için USG ye ilave olarak BT ve MRG kullanılabilir. *Kanıt Düzeyi A*

## Moleküler Testler

Son yıllarda geliştirilmekte olan TİLAB örneklerinde moleküler testler uygulamaları, gereksiz tanısal lobektomileri/ total tiroidektomileri önleyen bir yaklaşım olmuştur. Üç moleküler ana yolla tanı konmaktadır. Bunlar *somatik mutasyon test etme, gen ekspresyonu değerlendirmesi* ve *micro-RNA tabanlı sınıflandırmadır*. Her ne kadar kullanımları ile ilgili güçlü kanıt derecesinde, yüksek nodül sayısına sahip, geniş kapsamlı, karşılaştırma çalışmaları olmasa da indetermine nodüller için cerrahiye oranla daha maliyet etkin teknikler olarak değerlendirilmektedir. Papiller tiroid kanseri, Foliküler tiroid kanseri için en sık görülen mutasyonlar BRAF, RAS mutasyonları, RET/PTC ve PAX8/PPARG re-aranjmanlarıdır. TERT promoter mutasyonları ve TP53 mutasyonları differensiye tiroid kanserlerinde, kötü differensiye kanserlere nazaran daha az görülür. BRAF, TERT promoter ve TP53 gen mutasyonlarının aranması Bethesda sınıf V ve fokal PTK özellikleri gösteren Bethesda sınıf 3 kategorisinde kullanılması önerilir. Sitolojik olarak indetermine nodüllerde (Bethesda kategori 3 ve 4) eğer mümkünse BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARG ve RAS mutasyonları gereksiz cerrahileri önlemek veya tamamlayıcı tiroidektomilerin gereksinimini önlemek bakımından yardımcı olabilir.

## Yapay Zeka ve Tiroid Nodül Risk Kategorizasyonu

Yapay zeka uygulamaları bilgisayar sistemleri tarafından insana ait öğrenme ve problem çözme yeteneğine dayanır. Tiroid nodülleri için uygulanmasında da riskli sonografik özelliklere sahip görüntülerin tanımlanmasıyla malign nodüller benign olanlardan ayrimı öngörülebilir.

## Tiroid Nodül Takibi

Tiroid nodülleri radyolojik görüntümleri ve klinik özellikleri göz önüne alınarak takibe alınırlar. Nodüllerin sitolojik tanıları temel alınarak yapılacak takip planları belirlenmelidir. Tanısal olmayan nodüllerde, biyopsi tekrarı, biyopsiye bağlı reaktif değişiklikler nedeniyle en az 1 ay sonrasında yapılması önerilir. Tekrarlayan tanısal olmayan solid nodül sitolojilerinde 6-12 ay aralıklarla sonografik takip veya ilave şüpheli özellikler varlığında cerrahi düşünülebilir. Benign sitolojide, asemptomatik ise klinik ve radyolojik olarak takip edilir. Klinik özellikler ve nodül hacim artışına bağlı 12-24 ay aralıklarla US ile takip edilebilir. Nodül boyut artışı, en az 2 boyutta ve en az 2 mm olmak üzere, büyümeye veya volumde %50'den fazla artış şeklinde tanımlanmalıdır. Stabil US özellikleri varlığında 2 yılda bir takip edilebilir. Semptomatik hale gelen, büyümeye gösteren, şüpheli US özellikleri geliştiren nodüllerde re-biyopsi düşünülebilir. Benign nodüllerde LT4 supresyon tedavisi nodül boyut azalması için önerilmez. 4 cm üzeri nodüllerde neoplastik olma ihtimali arttığı için elektif olarak veya semptomatik hale gelen nodüllerde cerrahi düşünülebilir. Tekrarlayan benign kistik nodüllerde perkutan etanol enjeksiyonu ilk basamak tedavidir. Büyük

tiroid nodülü varlığında, kozmetik nedenlerle veya bası bulguları varlığında US kılavuzlu lazer termal ablasyon veya Radyofrekans ablasyon tedavileri de kullanılabilir.

İndetermine sitolojik tanıların varlığında, kişisel ve aile içinde tiroid kanseri hikayesi veya risk faktörleri, nodül boyutu, US özellikleri, elastografik bilgiler ışık tutabilir. Gereklik halinde US ve/veya biyopsi tekrarları, immün-histokimyasal çalışmalar veya TİİAB örneklerinde moleküler testler yararlı olabilir.

## Gebelikte Tiroid Nodülleri

Tiroid nodüllerine yaklaşım gebe olmayanlar gibidir. Radyonüklid tanı ve tedavi yöntemlerinden kaçınmak gereklidir. Eğer nodül için biyopsi endikasyonu varsa, fetüsün gestasyonel haftasından bağımsız olarak işlem için herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Gebeliğin sitolojik sonuçlar üzerine etkisi bulunmamaktadır. İyot yetersiz bölgelerde yaşayan gebeler için nodülleri mevcut olsa da iyot desteği önerilmelidir. Gebelikte elde edilen indetermine sitoloji sonuçları durumunda, US takibe devam edilmesi ve cerrahi kararının doğum sonrasına kaydırılması önerilir. Ancak birinci veya ikinci trimester içerisinde malign sitolojik sonuç elde edilmesi durumunda ikinci trimesterde cerrahi yapılması önerilir.

### TEMĐ Önerileri

- Tiroid nodülü olan hastada tıbbi öykü alma; hastanın yaşı, cinsiyet, komorbiditelerini, nodüllerin nasıl saptandığı, seyri ve oluşturduğu şikayetleri, nodül ile ilişkili olabilecek ilaç, iyot alma öyküsü, nodül hikayesi ve ona yönelik daha önce yapılmış tetkikler ve işlemler, önceki tiroid cerrahisi sonuçları, hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları, bası semptomları, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailede tiroid nodülleri veya tiroid kanseri öyküsü ve tiroid kanser risk faktörlerini içermelidir.
- Fizik Muayene tiroid bez büyülüüğünü, hipertiroid veya hipotiroidiye ait bulguları, nodül sertliği, boyutu, lokalizasyonu, çevre dokuya olan ilişkisi, nodül veya tiroid bezinde ağrı olup olmaması, bası bulguları varlığı, servikal lenf nodu muayenesini içermelidir.
- Tiroid nodül değerlendirmesinde ilk basamak laboratuar tetkiki tiroid disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla TSH değerlendirmesi olmalıdır.
- İnsidentalomalar ve palpable tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde tiroid ultrasonu (US) ilk basamak tetkiktir. Rutin tarama amaçlı US önerilmez.
- Tiroid ince igne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) kararı US risk sınıflandırma sistemlerine (RSS) göre verilmelidir böylece gereksiz biyopsiler önlenir. Farklı sınıflandırma sistemlerine göre TİİAB endikasyonu için optimum nodul boyut eşği için hala tartışmalar olsa da riskli grup için tanımlanan US özellikleri genellikle benzerdir.
- İnsidental olarak 18-FDG PET görüntülemelerinde, fokal tiroid tutulumu tespit edildiğinde tiroid US ile değerlendirilmelidir.
- Substernal uzanımı olan veya retrosternal olan nodüllerde trakeal veya özofagial bası veya invazyon göstermesi bakımından, vasküler anatomiyi ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için US'ye ilave olarak kontrastlı BT ve MRG kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2015; 25(5):538-50.
2. Burgos N, Ospina NS, Sipos JA. The Future of Thyroid Nodule Risk Stratification. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2022; 51(2):305-21.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules—2016 Update. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2016; 22(5):622-39.
4. Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean journal of radiology.* 2021; 22(12):2094-123.
5. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European thyroid journal.* 2017; 6(3):115-29.
6. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal.* 2017; 6(5):225-37.
7. Khan TM, Zeiger MA. Thyroid Nodule Molecular Testing: Is It Ready for Prime Time? *Frontiers in endocrinology.* 2020; 11:590128.
8. Grani G, Sponzillo M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2020; 105(9):2869-83.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2016; 26(1):1-133.
10. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology.* 2008; 36(6):425-37.
11. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018; 68(2):97-105.
12. Christine Do Cao, Magalie Haissaguerre, Charlotte Lussey-Lepoutre, Gianluca Donatini, Véronique Raverot, Gilles Russ, SFE-AFCE-SFMN 2022 Consensus on the management of thyroid nodules: Initial work-up for thyroid nodules, *Annales d'Endocrinologie,* Volume 83, Issue 6, 2022, Pages 380-388,
13. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89.

## TİROID İNCE İĞNE ASPIRASYON BIYOPSİ VE DİĞER ÖRNEKLEME TEKNİKLERİ

### Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid nodüllerine yaklaşımda ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) tanı algoritmasında önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir.

İİAB tiroid nodülleri benign ve malign tiroid nodüllerinin ayrimını yapmakta ve tedavi protokollerine kılavuzluk etmektedir. İİAB'lerinin %93,4 sensitivite, %74,9 spesifite ve malignitelerde %98,6 pozitif prediktif değer oranları ile güvenilir ve doğru tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir.

### Endikasyonları

Ultrasonografi ile tespit edilen her tiroid nodülüne biyopsi yapmak pratik değildir. Bu nedenle, hangi nodüllere biyopsi yapılması gerekiğine karar vermek, tiroid kanserini atlamamak açısından önem arz eder.

Tiroid nodüllerinde İİAB endikasyonları için çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Bu kılavuzlarda tiroid nodülünün boyutu, sayısı, takiplerdeki boyut artışı ve ultrasonografik özelliklerine göre değerlendirme yapılmaktadır.

### Boyut

Tiroid nodül boyutu tek başına malignite için prediktif bir faktör değildir. Bununla birlikte çoğu kılavuz, hastalarda yüksek risk faktörleri veya şüpheli US özellikleri olmadıkça 10 mm'den büyük nodüller için İİAB önermektedir.

Yüksek risk faktörleri arasında bir veya daha fazla birinci derece yakınlarında tiroid kanseri öyküsü, çocukluk veya ergenlikte boyuna radyasyona alma, tiroid kanseri nedeniyle geçirilmiş hemitiroidektomi, pozitron tomografi taramasında tiroid nodülünde FDG tutulumu, çoklu endokrin neoplazi (MEN) 2/ailesel medüller tiroid kanseri ile ilişkili RET proto-onkogen mutasyonu veya

>100 pg/mL kalsitonin seviyeleri olması yer alır. Revize edilmiş Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzlarına göre, yüksek riskli hastalarda şüpheli ultrasonografi özelliği olan 5 mm'den büyük tiroid nodüllerinde İİAB önerilmektedir. Bu kılavuzda 5 mm'den küçük tiroid nodüllerinde İİAB önerilmemektedir.

## Nodül Sayısı

Birden fazla nodülü olan hastalarda tiroid kanseri insidansı, tek nodülü olan hastalarla aynıdır, ancak birden fazla nodülü olan hastalarda nodül başına kanser oranı azalır. Bu nedenle, İİAB uygulayıp uygulamamaya karar vermek için her bir nodülü ayrı ayrı değerlendirmek ve ultrasonografi özelliklerine bakılarak karar verilmelidir.

## Takiplerde nodül boyutunda artış

*Takip edilen solid nodülde büyümeye; nodül hacminde %50'den fazla bir artış veya en az iki boyutta en az %20'lik boyut artışı ile tanımlanır.* Büyümenin kendisi malignitenin patognomonik bir özelliği olmamasına ve benign sitolojili bir tiroid nodülünde malignite riskinin çok düşük olmasına rağmen, boyut artışı gösteren tiroid nodüllerinde tekrarlanan İİAB endikasyonu vardır.

## Ultrasonografik özellikler

### Nodül içeriği

Tiroid nodülüne bileşenlerine bağlı olarak, kistik, solid ve miks (hem katı hem de kistik bileşenler) olarak sınıflandırılabilir. Mikrokistlerin nodüller halinde kümelendiği durumlarda, nodül ayrıca spongiform-süngerimsi olarak tanımlanır.

Hipoekoik kistler kesinlikle iyi huyludur ve kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktları oluşturan hipoekoik odaklar içerebilir (Şekil 13.1). Kuyruklu yıldız artefaktları, kolloid kistlerin içindeki mikro kristallerle ilişkili olup bunların, malign nodüllerin mikrokalsifikasyonlarından ayırt edilmesi gerekebilir. Solid komponent tek başına şüpheli bir ultrasonografi kriteri değildir. Ancak birçok kılavuzda 10 mm'den büyük solid nodüllere ve 15 mm'den büyük miks yapıdaki nodüllere İİAB yapılması önerilir.

### Ekojenite

Hipoekojenite, malignite ile ilgili iyi bilinen bir sonografik özellikleştir. Çoğu tiroid kanseri, çevredeki tiroid parankimi ile karşılaşıldığında hipoekoiktir. Hipoekojenite, malignitenin çok hassas bir işaretidir ancak diğer özelliklerden daha az spesifiktir. Belirgin hipoekojenite, ekojenitenin komşu strep kaslardan daha az olması olarak tanımlanır ve tiroid kanserinin spesifik bir belirtisidir.

### Mikrokalsifikasyon

Mikrokalsifikasyon, tiroid malignitesini düşündüren çok spesifik bir ultrasonografi bulgusudur. Posterior gölgeleme olan veya olmayan belirgin bir ekojenik odak olarak tanımlanır (Şekil 13.2).

### Nodül sınırları

Nodül sınırlarının analizi çok subjektiftir. Mikrolobülasyonlu ve düzensiz sınırlar şüpheli ultrasonografi özellikleri olarak kabul edilmiştir.

### Şekil

Nodülü anteroposterior çapın transvers çapdan büyük olması şüpheli bir sonografi özelliği olarak kabul edilmiştir.



**Şekil 13.1.** Posteriorunda kuyruklu yıldız artefaktı izlenen ekojenik kolloid (kısa ok) içeren, benign kistik nodül.



**Şekil 13.2.** Mikrolobüle konturlu, mikrokalsifikasyon alanı içeren hipoekoik malign nodül

Tiroid USG ile tiroid kanserlerinin tanısı ve İİAB gerekliliği net olarak öngörülememesi nedeniyle tiroid nodüllerini tanımlamak, malignite risklerini tahmin etmek ve standart hale getirmek için, uluslararası birçok risk sınıflandırma sistemi mevcuttur. Tiroid nodüllerini özelliklerine bağlı olarak kategorilere ayıran bu sistemlerden en çok popüler olanları American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE), American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS), Associazione Medici Endocrinologi (AME), American Thyroid Association (ATA), Avrupa Tiroid Derneği Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (EU-TIRADS) ve Kore Tiroid Radyoloji Derneği Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS) dir (Tablo 13.1). Hassasiyeti en yüksek olan skorlama sistemi ATA (%87) ve K-TIRADS (%86) iken en yüksek özgüllük ACR TI-RADS (%64) ile karakterize edilir. Sık kullanılan geleneksel olarak adlandırılan yukarıdaki sınıflandırma sistemleri, vaskülarite ve doku elastikiyeti gibi analiz için olası tüm özellikleri kapsamaz (Tablo 13.2).

**Tablo 13.1.** EU-TIRADS sınıflaması ve malignite riski.

Sınıflama	Usg bulguları	Malignite riski %
EU-TIRADS1: Normal	Nodül yok	Yok
EU-TIRADS2: Benign	Saf kistik yapıda veya tamamen süngerimsi	0
EU-TIRADS 3: Düşük risk	Yüksek şüpheli bulgusu olmayan; Oval, pürüzsüz izoekoik/hiperekoik	2-4
EU-TIRADS 4: Orta risk	Yüksek şüpheli bulgusu olmayan oval, pürüzsüz, hafif hipoekoik	6-17
EU-TIRADS 5: Yüksek risk	Yüksek şüphe bulgularından en az birinin olması - Mikrokalsifikasyon - Düzensiz şekil - Düzensiz kenar boşlukları - Belirgin hipoekojenite veya solid olması	26-87

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen TIRADS da onaylanarak yaygın olarak kullanıma girmiştir. Tabloda, tanımlanan nodülüün 2 veya daha fazla risk özelliğinin birleştirilmesiyle oluşturulan sistemlerden farklı olarak, ACR sistemi nodülüün 5 temel özelliğini (kompozisyon, ekojenite, şekil, kenar boşlukları ve ekojenik odaklar) ayrı ayrı değerlendirir ve ona karşılık gelen sayısal bir puan verir. Ardından nodül, 5 puanın toplamına dayalı olarak bir risk sınıfında tanımlanır.

**Tablo 13.2.** ACR-TIRADS sınıflaması

Kompozisyon	Ekojenite	Ekojenik odaklar	Şekil	Kenar düzeni
Kistik nodül veya tamamen kistik 0	Yankısız 0	Olmaması veya büyük kuyruklu yıldız artefaktları 0	Genişlik boydan uzun 0	Düz 0
Süngerimsi 0	Hiperekoik 1	Makrokalsifikasyon 1	Boy genişlikten uzun 3	Kötü tanımlanmış 0
Karışık kistik ve solid 1	Hipoekoik 2	Periferik (çevresel) kalsifikasyonlar 2		Lobule veya düzensiz 2
Neredeyse tamamen solid veya solid 2	Belirgin hipoekoik 3	Noktasal ekojenik odaklar 3		Ekstratiroidal uzanım 3

	PUAN	BİYOPSİ EŞİĞİ (mm)	MALİGNİTE RİSKI
TR1	0	Biyopsi yok	0.3
TR2	2	Biyopsi yok	1.5
TR3	3	25	4.8
TR4	4 ila 6	15	9.1
TR5	7+	10	35.0

## Biyopsi Öncesi Yapılması Gereken İşlemler

İşlem öncesi hastaya işlem ayrıntılı olarak anlatılmalı, biyopsinin güvenilir bir tanı yöntemi olduğu hastaya vurgulanmalıdır.

İşlem sırasında çok nadir üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan büyük hematom gibi ciddi komplikasyonların da gelişebileceği belirtilmeli ve hastaya bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmalıdır.

İnce igne aspirasyon biyopsisi öncesi pihtlaşma testlerinin kontrolü rutin değildir. Ancak kana-ma diatezini artıracak hastalık öyküsü (siroz, kronik böbrek hastalığı, hematolojik hastalıklar) sorgulanmalı, koagülasyon testlerinin istenmesine öyküye göre karar verilmelidir.

Antiagregan ve koagulan kullananlarda biyopsi sonrası biraz daha uzun kompresyon yapılmalı.

Kanama eğilimi olan hastalarda dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta da, mümkün olan enince igne kullanılarak işlem sırasında biyopsi iğnesi nazikçe manipüle edilmeli ve ardından daha uzun bir manuel kompresyon uygulamalıdır.

## Tiroïd İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Tekniği

TİİAB kolay tolere edilen bir işlem olduğundan lokal anestezi gerekli değildir. Lokal buz uygulaması uyuşma etkisinin yanı sıra vazokonstriksiyon yaparak kanamayı da azaltmaktadır.

Supin pozisyonda yatan hastaya, boyun hiperekstansiyona getirilerek pozisyon verilir. Hastaya işlem esnasında konuşmaması ve yutkunmaması belirtilir. Cilt temizliği %10 povidon-iyot solüsyonu veya alkol ile yapılır.

Yüksek çözünürlüklü 7.5-14 Mhz lineer prob kullanılarak nodül lokalize edilir.

TİİAB, bir elde prob tutulurken diğer el ile ince iğne nodüle ilerletilerek yapılır. Biyopsi için 2127 Gauge(G) arasında değişen enjeksiyon iğneleri kullanılır (Şekil 13.3). Gri renkli 27 G dental iğne ince kalibrasyonu ve en az travma uygulaması nedeni ile tercih edilir. Derin lezyonlarda ve/ veya kalsifiye nodüllerde 21-23 G iğneler tercih edilir.



**Şekil 13.3.** Enjeksiyon iğne çeşitleri

İğnenin ultrason eşliğinde nodüle uzanımı biyopsiyi gerçekleştiren hekimin deneyimi ve tercihi-ne bağlı olarak ultrason yüzeyine paralel veya perpendiküler (kısa aks) yaklaşım ile yapılır.

Paralel yaklaşımında iğne ve proba paralel şekilde, probun lateralinden cilde girer. İğne tüm işlem boyunca iyi görüntünlendiği için perpendiküler yaklaşıma göre daha emniyetlidir. Perpendiküler yaklaşım ise derin yerleşimli, vasküler yapılara ve trakeaya yakın nodüllerde tercih edilir. İğne proba dik pozisyonda ve probun hemen yakınından cilde girer. Bu teknikde iğnenin yalnızca ucu görünen-tilenir; iğnenin takibi zordur, bu nedenle iğnenin ucu daima kontrol edilmelidir (Şekil 13.4,5).



Şekil 13.4. Paralel yaklaşım



Şekil 13.5. Perpendiküler yaklaşım

### Tiroïd ince iğne biyopsi teknikleri

Kapiller (Non-Aspirasyon) ve Aspirasyon olarak iki teknikle tiroid ince iğne biyopsileri yapılabilir. Kapiller teknikte arkasına iğne nodüle girdikten sonra ileri-geri, rotasyon hareketleri ile nodül içinde hareket ettirilir (Şekil 13.6). Alınan materyal lama yayılır. Vakum etkisi uygulanmayan non-aspirasyon tekniğinde kesici iğne ile dökülen hücreler kapiller sistemdeki itme gücü ile iğne lümenine dolar. Bu teknik daha az travma ve kan kontaminasyonu ile yüksek kalitede materyal alınmasını sağlar. Hipervasküler nodüllerde ilk tercihdir.

Aspirasyon Tekniğinde ise iğne ucu nodül içerisindeki iken ileri geri hareketler ile birlikte vakum uygulanarak aspirasyon yapılır. Aspirasyonlarda tanışal örnek iğnenin içindeki kısımdadır. Yayımlar esnasında ezilme (crush) artefaktı oluşturulmasına dikkat edilmelidir. Her bir nodül için 2-3 kez aspirasyon yapılabilir.

Kapiller ve aspirasyon teknikleri ile yapılan biyopsiler arasında sitolojik yeterlilik açısından fark saptanmamıştır. Önerilen kapiller teknik ile biyopsiye başlayıp yeterli materyal gelmez ise aspirasyon tekniği ile devam edilen kombiné bir yöntem uygulamaktır.

Yayımların havada kurutulması ve/veya etil alkole konularak patoloji ünitesine gönderilmesi gereklidir. İdealli en az iki adet havada kurutulmuş ve iki adet de %95'lik etil alkole konulmuş ince yayma hazırlanabilmesidir.



Şekil 13.6. Kapiller teknik

## Tiroïd ince igne biyopsilerinde yeterlilik nasıl arttırılır?

Nodülün sonografik özelliklerine göre igne seçimi yapılmalıdır. Vasküler lezyonlarda 27 G ince igne tercih edilirken kistik, bol kolloid içeren nodüllerde 21 G-23 G ince igneler kullanılmalıdır. Vasküler nodüllerde kapiller biyopsi tercih edilmelidir. Kistik kompleks nodüllerde biyopsi sırasında önce nodülün kistik komponenti boşaltılıp ardından solid komponentten aspirasyon yapılmalıdır. Nodülün farklı 2-3 yerinden biyopsi yapılmalıdır. Kısa aspirasyon zamanı, düşük negatif basınç ve kapiller teknik, yaymalarla hemorajik kontaminasyonu engeller. Patoloji sonucu yetersiz/nondiagnostik olan ince igne biyopsilerinde biyopsi tekrarı reaktif değişiklikler nedeni ile yanlış pozitif çıkmaması için 1-3 aydan önce tekrarlanmamalıdır.

## Diger Örnekleme Yöntemleri

### Tiroïd kor biyopsi

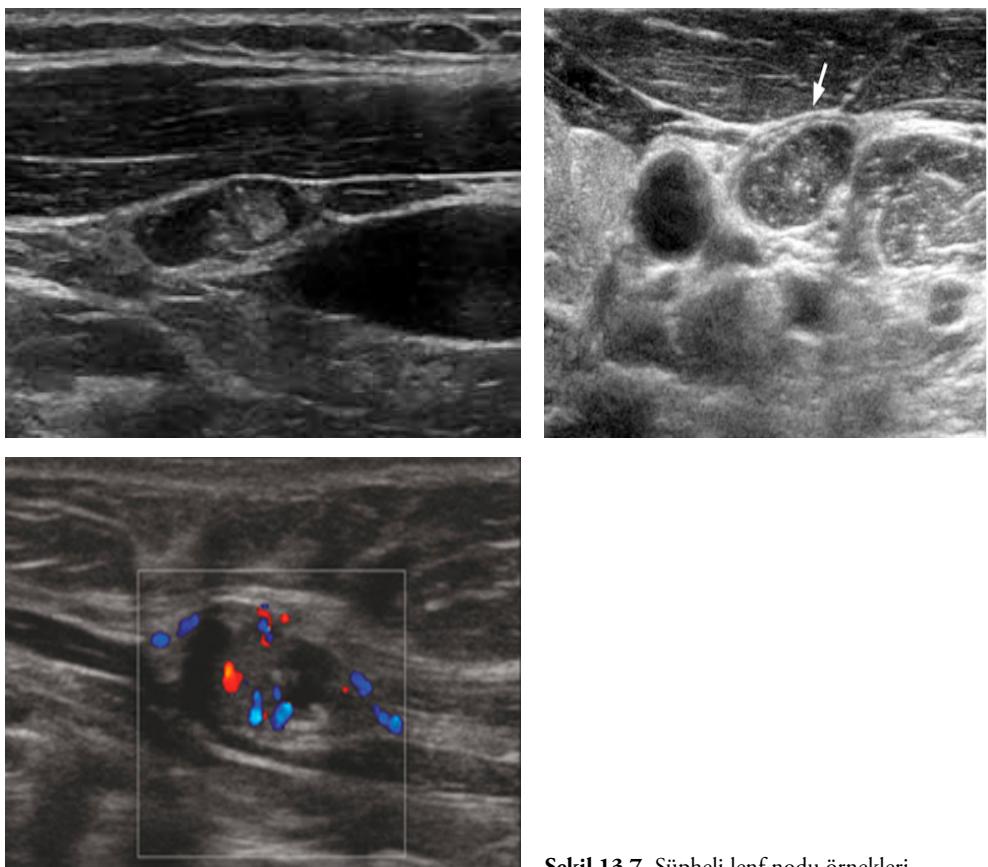
TİİAB biyopsilerinde %10-33 oranında yetersiz/nondiagnostik sonuç gelmektedir. Bu durumda çoğu kılavuz TİİAB tekrarını tavsiye eder. Tekrar edilen biyopsilerde de %9.9-47.8 arasında nondiagnostik sonuç gelebilir. Tekrarlanan ince igne biyopsileri sonucu tanı alamayan şüpheli nodüllerde, 18-21 Gauge yarı otomatik tru-cut biyopsi ignesi ile kor biyopsi yapılarak doku tanısı konulur.

Kor biyopsi özellikle lenfoma, metastaz, anaplastik karsinom ve medüller karsinomun spesifik tanısında yararlıdır, bu patolojilerden şüphelenilen ve boyutu tru-cut için yeterli büyülüklükte olan lezyonlarda kor biyopsi ilk tercih olabilir.

## Lenf Nodu Biyopsisi, Tiroglobulin Yıkama, Paratiroid Yıkama, Kalsitonin Yıkama

Tiroïd ultrasonunda patolojik görünüm olmaksızın servikal lenf nodu metastazı ile tanı konulan tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %20'sidir. Bu durumda total tiroidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu gerekeceğinden, ameliyattan önce servikal lenf nodu metastazının gösterilmesi çok önemlidir. Ayrıca tiroid kanser nüksleri boyun bölgesinde meydana geldiği için takipte TİİAB çok önem arz etmektedir. Şüpheli servikal lenf nodlarının ince igne aspirasyon biyopsisi diferansiyel tiroid karsinomu metastazı tanısı için altın standarttır. Şüpheli lenf nodu özellikleri; büyümüş lenf nodları, yağlı hilus kaybı, yuvarlak konfigürasyon, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar, hiperekojenite (tiroïdize görünüm), periferik veya diffüz vasküleritedir (Şekil 13.7).

Yetersiz sellülerite ve/kistik lenf nodlarından alınan materyalin düşük sensivitesi tiroglobulin yıkama tekniği ile artırılır. Diferansiyel tiroid kanserlerinde tirositlerin tiroglobulin üretmesi nedeniyle bu işlem tanıda çok yardımcı olmaktadır. Lenf nodu aspirasyon biyopsi materyali igne içerikleri yayıldıktan sonra igneler 1 ml izotonik ile yılanır. Kanla kontamine yıkama örnekleri ise santrifüj edilerek çökeltinin üzerinde kalan sıvı tiroglobulin çalışılması için laboratuvara gönderilir. Tiroglobulin yıkama ile lenf bezlerinin malign veya benign ayırımında 1,0 ng/ mL eşik değeri ile sensitivite, %93, spesifitesi %95 düzeyinde bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarla opere differansiyel tiroid kanserlerinde lenf nodu metastazını belirlemeye kullanılan lenf nodu yıkama sıvısında Tg kestirim noktası 0,9 -39 ng/mL arasında değişmektedir. Tam bir kestirim noktası olmamakla birlikte Tiroglobulin <1ng/İİAB ise normal, 1-10 ng/İİAB ise sitoloji ile karar verilir, >10 ng/İİAB ise patolojik kabul edilebilir. Bir derlemede sağlam tiroid bezi olanlarda Tg yıkama eşik değeri 32 ng/ml olarak belirlenmiştir. Bir çok neden Tiroglobulin yıkama sonucunu yanlış pozitif veya yanlış negatif olarak değiştirebilir. Bu faktörler aşağıda sıralanmıştır :



**Şekil 13.7.** Şüpheli lenf nodu örnekleri

#### Tg yıkama işlemi preanalitik sorunlar;

- Yeterli aspirat eldesi,
- Kaç G iğne kullanıldığı
- Aspire edilen materyal hacmi,
- Yıkama sıvısı içerisinde yıkanan materyalin hacmi,
- İğnenin yıkama sıvısı içerisinde kaç kez yıkandığı,
- Hangi tüpte toplandığı(düz tüp, lityum heparin tüp, seperatör tüp)
- Yıkama sıvısının hacmi (0.5-3 ml) genellikle 1 ml
- Yıkama sıvısının cinsi (%0.9 salin)
- Örneğin stabilizasyonu için temin edilmesi gereken sıcaklık durumu

#### Analitik sorunlar;

- Çalışılacak kitin interferansı,
- Metodolojik standardizasyon yokluğu,
- Kite ait analitik değişkenlik
- Kanca etkisi
- Serumda anti-Tg antikor varlığı = yalancı negatif sonuç veya daha düşük değerler

- Kan kontaminasyonu
- Tg antikor pozitifliği için farklı referans değerleri kullanılması
- Geniş aralıktaki inter-assay değişkenlik
- Matriks etkisi (salin içinde Tg düzey ölçümü, Tg içermeyen tampon solüsyonlarına göre daha yüksek)

### **Postanalitik sorunlar**

- Konsantrasyonu ne cinsten ifade edilmeli (ng/İİAB ünite ?  $\mu\text{g}/\text{L}$  veya ng/L?)
- Histopatolojik tanı
- Hemi veya post-tiroidektomize olup olmaması, TSH düzeyi

### **Paratiroid yıkama**

Şüpheli paratiroid dokusunun ince igne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve sitolojik örneklerin hazırlanmasından sonra igne yıkamasında PTH testi, paratiroid adenomlarını lokalize etmenin etkili bir yöntemidir.

Paratiroid adenomlarında en yaygın olarak kullanılan iki görüntüleme tekniği ultrasonografi (USG) ve sintigrafidir. Ancak bu iki yöntem PHPT'li hastaların bir kısmında adenomun yerinin tespit etmede yetersiz kalabilmektedir. Bu durum hastalığın cerrahi tedavisinde başarısızlıklara yol açmaktadır. USG kılavuzluğunda ince igne aspirasyon (İİA) ile elde edilen yıkama sıvısında PTH ölçümü ise boyun bölgesindeki lezyonlara kolay erişilebilme, maliyet etkinlik, minimal invazif ve güvenilmesi dolayısıyla paratiroid lezyonunu lokalize etmek ve doğrulamak için kullanılmaktadır.

Yıkama sıvısında parathormon düzeyi ile ilgili net bir konsensus yoktur. Genel literatür verisi çok değişik aralıktır olmakla birlikte; %70-100 hassasiyet, %75-100 özgüllük, %90,8 tanısal doğruluk oranına sahiptir. Tiroglobulin yıkama ile benzer prosedürdür. Sitolojik yayma işlemi yapıldıktan sonra, İgne içindeki aspirat 1 ml salin (%0.9 NaCl) mikrosantrifüj tüpleri içerisinde birkaç kez yıkandır. Tüppler santrifüj edilir. Süpernatant sıvıda PTH düzeyi ölçümü yapılır. PTH Kemilüminans immünoassay yöntemi ile ölçümü yapılır.

### **Yıkama ne zaman pozitif kabul edilmelidir;**

- Kan PTH düzeyine göre daha yüksek düzeyler pozitif yıkama sonucu
- Yıkama sıvısı PTH düzeyi/ Serum PTH düzeyi > 2, >3.05
- Yıkama PTH düzeyi >1000 ng/L

### **Paratiroid yıkama işlem öncesi pre-analitik faktörler;**

- İyi bir aspirasyon işlemi yapılmalıdır,
- Epitelial hücre aspirasyonu yapılmaması bile, alınan sıvı içerisinde hormon düzeyi yüksekse elde edilebilir
- Kaç G igne kullanıldığı
- Aspire edilen materyal hacmi,
- Yıkama sıvısı içerisinde yıkanan materyalin hacmi,
- İğnenin yıkama sıvısı içerisinde kaç kez yıkandığı,
- Yıkama sıvısının hacmi (0.5-3 ml)- genellikle 1 ml
- Yıkama sıvısının cinsi (%0,9 salin)
- Örneğin stabilizasyonu için temin edilmesi gereken sıcaklık durumu
- Mevsimsel PTH serum düzeyi değişkenliği

### Paratiroid yıkama analistik problemler;

- Üreticiler tarafından kitlerin serum dışı vücut sıvılarında çalışma validasyonları yok,
- Hook= Kanca etkisi
- Geniş aralıktaki bir inter-assay varyasyon olması, standardizasyon problemleri
- Biyolojik sıvılarda yer alan dallı fragmanların IMA sırasında kullanılan antikorlarla çapraz reaksiyon vermesi,
- Kan kontaminasyonu
- Matriks etkisi= yıkama sıvısının pH, polaritesi, içindeki solid partikül miktarı ölçüm etkileyebilir.

### Kalsitonin yıkama

Medüller tiroid kanserinde lenf nodu İİAB, differansiyel tiroid kanseri biyopsilerine göre %50 daha az sonuç alınabilmektedir. Bu nedenle Kalsitonin yıkamanın, sitolojiye eklenmesi hassasiyeti artırmaktadır. Tiroglobulin ve parathormon yıkamalarıyla benzer prosedürdür. Görüntüleme yöntemlerde saptanmayan fakat serum kalsitonin düzeyi yüksek olan hastalarda şüpheli kitleden yapılmaktadır. Yapılan bir metaanalizde kalsitonin yıkama kesim noktası: 10, 17, 36, 39, 67 arasında değişen değerlerde yüksek sensitivite ve spesifite oranları saptanmıştır.

İlk yazar, yılı	Lezyonlar (nodül ya da lenf nodu)	Analitik metod	kesim değeri, ng/L	Sensitivite, %	Spesifite, %
Boi, 2007	36	CLIA	36	100	100
Kudo, 2007	14	NA	67	100	ND
Diazzi, 2013	60	CLIA	17	100	88.8
Trimboli	90	CLIA	39.6	100	100
De Crea, 2014	62	CLIA	10.4	89	100

### TEMĐ Önerileri

- DTK lenf nodu metastazlarını saptamak için lenf noduna aspirasyonu sırasında Tg yıkama kullanmak oldukça etkili bir yöntemdir ve ülkemizde daha yaygın olarak kullanılmıştır.
- Bu yöntem, DTK metastazlarını saptamada lenf bezini sitolojik değerlendirmesinden daha üstündür. Ancak sitolojik değerlendirme de dışlanmamalıdır.
- Aspirasyon ultrasonografik olarak şüpheli veya indeterminate lenf nodlarından USG eşliğinde yapılmalıdır.
- Sitolojik değerlendirme için yapılan aspirat yayıldıktan sonra kalanı Tg yıkama için yeterlidir, tekrar aspirasyona gerek yoktur.
- İşlem sırasında 2-5 mL düz serum tüpü veya eppendorf tüplerine konan 0,5-1 cc serum fizyolojik kullanılabilir.
- İİAB yapılan enjektörden yayma yapıldıktan sonra, tüp içindeki SF enjektör ile arka arkaya çekilipli geri verilir ve Tg veya KT ölçümleri için laboratuvara yollanır.
- Tg yıkama için eşik değer kesin değildir. Tiroidi olmayan kişilerde sensitif yöntemlerle bakılıyorsa ve sonografik şüphe varlığında 1 ng/mL'yi aşan değerler serum Tg değerini de geçiyor ise şüpheli kabul edilebilir, ancak 10 ng/mL'yi geçen değerler tanı koymaz.
- KT yıkama MTK tespitinde tiroid nodülü veya şüpheli lenf bezini için kullanılabilir. Tiroidde MTK'yi tespit etmede sitolojiye üstün olabilir, ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Atiroidik kişiler için lenf bezinde tespit edilen KT anlamlı kabul edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Mazzaferrari EL. Management of a solitary thyroid nodule. *The New England journal of medicine.* 1993; 328:553–559.
2. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clinic proceedings.* 1994; 69:44–49.
3. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology.* 2006 Oct;17(5):245–50.
4. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237(3):794 – 800.
5. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2011; 1:1.
6. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1941–1946.
7. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferrari EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19:1167–1214.
8. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD, Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3411–3417.
9. Ludwig M, Ludwig B, Mikuh A, Biernat S, Rudnicki J, Kaliszewski K. The Use of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Classification of Thyroid Nodules: An Update, *Cancers.* 2023;24:15(3):708.
10. Samir A.E, Vij A, Seale M.K, Desai G, Halpern E, Faquin W.C et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Thyroid Nodule Core Biopsy: Clinical Utility in Patients with Prior Nondiagnostic Fine-Needle Aspirate Thyroid. 2012; 22(5): 461–467.
11. Smith D. European Thyroid Association TIRADS. Radiology Reference Article. *Radiopaedia.org.* 2022.
12. Tumino D, Grani G, Di Stefano M et al. Nodular thyroid disease in the era of precision medicine. *Anterior Endocrinol.* 2020; 10:907.
13. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teeffey SA et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology.* 2017;14(5):587–95.
14. Oertel YC. Fine-needle aspiration of the thyroid: technique and terminology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:737–751.
15. Crockett JC. The thyroid nodûle: fine-needle aspiration biopsy technique. *J Ultrasound Med* 2011; 30:685–694.
16. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: Toward the “Right” TIRADS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019; 104:95.
17. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung YJ, Kim J, Kang SY. US Fine-Needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: Diagnostic performance of seven society guidelines applied to thyroid nodules. *Radiology.* 2018;287 (3): 893-900.
18. Lee HY, Baek JH, Jung SL, Kwak JY, Kim J, Shin JH. Ultrasound-Guided fine needle aspiration of thyroid nodules: A consensus statement by the Korean Society of thyroid radiology. *Korean Journal of Radiology* 2015; 16:391-401.
19. Aydin C, Dellal F.D, Tam A. A, Ogmen B, Kilicarslan A, Topaloglu O et al. Comparative analysis of diagnostic adequacy rate between aspiration and nonaspiration techniques of fine-needle cytology in patients with thyroid cancer and ultrasonographically suspicious cervical lymph nodes. *Diagnostic Cytopathology* 2017; 45:889–894.
20. Witt BL, Schmidt RL. Rapid onsite evaluation improves the adequacy of fine-needle aspiration for thyroid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23:428–435.
21. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilheu O, Cruz C, Naidenov P, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a tecnique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *European journal of Endocrinology* 2007; 157:101–107.
22. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013; 98:1061–1068.

23. Aydin C, Ozdemir D, Sacikara M, Polat SB, Yazgan AK, Turkolmez S et al. A new approach for standardization and increased accuracy of lymph node washout thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2016;44:177-86.
24. Aydin C, Polat SB, Dellal FD, Kaya C, Dogan HT, Turkolmez S et al. The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal  $^{99}\text{m}$  Tc-MIBI results. *Diagn Cytopathol.* 2018; 21:94-99
25. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine* 2015; 49:70-77.
26. Dahiya N, Patel MD, Young SW. Neck Procedures: Thyroid and Parathyroid. *Radiologic clinics of North America.* 2020;58(6):1085-1098.
27. Marcocci C. Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:72-7.
28. Trimboli P. Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. *Clin Chem Lab Med* 2016; 55:914-925.
29. Canpolat G. Diagnostic accuracy of parathyroid hormon levels in washout samples of suspicious parathyroid adenomas: A single center retrospective cohort study. *Clin Endocrinology* 2018;89(4):489-495.
30. Maser C. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1690-5.
31. Trimboli P, Giannelli J, Marques B, Piccardo A, Crescenzi A, Deandrea M. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2022;75(1):33-39.



## TİROİD NODÜLLERİNDE ABLASYON TEDAVİLERİ

Benign ve malign tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılan ultrason (US) kılavuzluğundaki ablasyon işlemlerine artan global bir ilgi vardır. Bu işlemler radyologlar, endokrinologlar ve cerrahlar tarafından kullanılmaktadır ve yakın zamanda birkaç profesyonel dernek tarafından klinik uygulama kılavuzları yayınlanmıştır.

### İşlem Öncesi Değerlendirme

Lezyonun yapısının değerlendirilmesi, prosedürün amacına karar vermek için ilk adımdır. Nodülün ultrasonografik özelliklerini, sitolojisini ve fonksiyonel durumunu saptamak için tanısal değerlendirme yapmak gereklidir. Hastalar, bu işlemlerin standard tedavi yöntemlerine göre avantajları ve kısıtlılıkları hakkında sözlü ve yazılı olarak dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir (Tablo 14.1).

Hastanın semptomları değerlendirilmelidir. Görsel ölçekler kullanılarak semptomlar nicelleştirilir, nesne ölçekleri kullanılarak estetik kaygılar belirlenir. Genellikle 10 puanlık bir görsel analog skala semptomatik skalayı ölçümede kullanılır. Estetik skala: 1, palpe edilen kitle yok; 2, estetik kaygı oluşturmayan palpe edilen kitle; 3, yutkunurken görünen kitle; ve 4, kolayca görülebilen kitle olarak değerlendirilir. Ultrason muayenesi, tedavinin mihenk taşıdır. Nodülün özelliklerini, lokalizasyonu, sınırları, kritik yapılarla ilişkisi ve hacmi belirlenmelidir. Otonom fonksiyone nodül tanısının konfirmasyonunda sintigrafi önerilir. Nodülün benign olduğu (Bethesda II) US eşliğinde yapılmış 2 ince igne aspirasyon biyopsisi (FNA) veya 1 kor igne biyopsisi (CNB) ile gösterilmiş olmalıdır. Otonom fonksiyone nodüller, pür kistik veya spongiform noduller 1 FNA ya da 1 CNB sonrası tek benign sitolojiye sahipse de ablative edilebilir.

**Tablo 14.1.** Ablasyon tedavileri öncesinde gerekli olan tiroid nodül değerlendirmeleri

Değerlendirme	Benign	Malign
Tanı	Çoğu solid nodüller için 2 kez benign sitoloji Spongiform veya pür kistik nodüllerde 1 kez benign sitoloji Otonom fonksiyone nodüller için 1 kez benign sitoloji Düşük riskli ultrasonografik özellikler	Primer malignite: Sitolojik olarak gösterilmiş Rekürrens: Sitoloji ya da Tg yıkama ile gösterilmiş
Ultrason	Volum değerlendirme, sonografik özellikler, nodül sınırları, riskli kritik yapıların tanımlanması	Volum ve lezyon sayısının değerlendirme, nodül sınırları, riskli kritik yapıların tanımlanması
Laboratuvar	Tam kan sayımı, koagülasyon testleri, TSH ve serbest T4	Tam kan sayımı, koagülasyon testleri, TSH ve serbest T4, Tg ve anti Tg
Ek görüntüleme	Büyük substernal guatr-CT veya MR Teknesyum veya I-123 ile tarama	CT veya MR

**TSH:** Tiroid stimule edici hormon, **T4:** tiroksin, **CT:** Bilgisayarlı tomografi, **MR:** Manyetik Rezonans

Laboratuvar testleri olarak tiroid stimule edici hormon (TSH), TSH normal sınırın altındaysa ek olarak serbest tiroksin (sT4), serbest triyodotironin (sT3) de ablasyon öncesi görülmelidir. Bu prosedürlerden önce kanamaya yatkınlığı olan vakalardan sakınmak için temel koagülasyon değerlendirilmesi önerilir. Bazı vakalarda retrosternal uzanımı değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (CT) (ve diğer kesitsel görüntülemeler) gerekebilir. Radyo frekans ablasyon (RFA) önemli derecede büyük retrosternal guatrı olanlarda önerilmemektedir.

Bu bölümde, kimyasal bir ablasyon yöntemi olan perkütan etanol enjeksiyonu (PEI) ve termal ablasyon (TA) yöntemleri olan lazer ablasyon (LA), radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA) ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)'dan bahsedilecektir.

## Perkütan Etanol Enjeksiyonu

### Teknik ve temel prensipler

PEI hastanın kliniğe yatırılmasına gerek olmadan poliklinik şartlarında lokal anestezi altında US eşliğinde yapılır. %95-99'luk etil alkol (etanol) kullanılır. Teknik, hedef lezyona bağlıdır. Solid bir lezyonda etanol, lezyon hacminin üçte biri kadar bir hacimde birçok alana uygulanır. Enjeksiyon esnasında etanol US'de hiperekojen bir görüntü oluşturur. İşlem sonrasında, lezyonda alkol difüzyonunun sağlanması ve kan akışının (Doppler) kaybolması değerlendirilir. Lezyonda ek alanların tedavi edilmesi gerekip gerekmediğine karar vermek için ikinci gün bir değerlendirme yapılması önerilir. Kistik bir lezyonda kist önce boşaltılır ve boşaltılan hacmin yaklaşık %20-50'si kadar etanol enjekte edilir; 2 ila 5 dakika sonra alkol geri çekilir. Bazı uygulayıcılar alkollü kist boşluğunun içinde bırakmayı tercih etmektedir.

PEI yapılan hastalar, birkaç yıl boyunca her 6 ayda bir izlenir, hedef lezyonun boyutunda maksimum azalma sıklıkla ilk yılda elde edilir. Semptomlarda iyileşme olmazsa ve büyümeye devam ederse işlem tekrarlanabilir. Takip, malignite riski olan ek lezyonların ve nadiren de olsa tekrar tedaviye ihtiyaç duyan lezyonların belirlenmesine yönelikir.

Etanolun doku üzerindeki etkisi koagülasyon nekrozu ve endotel hasarına bağlıdır. Endotel hasarı küçük damarların trombozuna, protein denatürasyonuna ve iskemik hasara neden olur. Böylece dokuda kalıcı nekroz gelişir. PEI bu etkileri sayesinde benign ve malign tiroid lezyonlarının yanısıra patolojik servikal lenf nodlarının tedavisinde de kullanılmıştır.

### Benign tiroid nodullerinde PEI (solid veya kistik)

PEI vakaların %50 ila 98'inde nodül hacminde azalmaya neden olarak lokal bası semptomlarında iyileşmeye yol açar. Böylece kistik tiroid nodülleri bası veya estetik sorunlara neden olduğunda cerrahiye makul bir alternatif oluşturur. Semptom kontrolü ile birlikte >%50 hacim azalması olarak tanımlanan PEI başarı oranı %64 ila %95 arasında değişir. PEI ile tedavi edilen kistik nodüllerin uzun vadeli sonuçları genellikle mükemmel ve zamanla stabil bir etki gösterir. Bu nedenle PEI, solid tiroid nodüllerinde az etkili olmasına rağmen, benign tekrarlayan kistik tiroid nodüllerinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Önceki müdahaleler, solid bileşenin boyutunun artması, multilocularite, nodul hacminin >10 mL olması, lezyonun vaskülerizasyonunda artış PEI'nin etkinliğini olumsuz etkileyebilir. Bir çalışmada, toksik tiroid adenomlarında PEI ile hastaların yaklaşık yarısında normal tiroid fonksiyonu ve %21 ila %88'inde hacim azalması

sağlanmıştır. Toksik (klinik) adenomlarla karşılaşıldığında pretoksik (subklinik) adenomlarda ve <15 mL'lik hacmi olanlarda daha iyi sonuçlar gözlemlenmiştir. Sonralarda, TA tedavilerindeki ilerlemelerle solid nodüller için PEI kullanımı gözden düşmüştür. Son zamanlarda yayınlanan Avrupa Tiroïd Birliği (ETA) Klinik Uygulama Rehberi ve Kore Topluluğu Konsensus Açıklaması PEI kullanımını pür kistik ya da çoğunluğu kistik olan benign tiroid nodüllerinde birinci basamak tedavi olarak önerirken, miks solid/kistik nodüllerde ve solid nodüllerde önermemektedir.

### **Primer tiroid malignitelerinde PEI kullanımı**

PEI'nin papiller tiroid karsinomunda (PTC) kullanımı şimdilik dikkatle seçilmiş vakalarla sınırlıdır. Kolayca tanımlanabilir kapsülü olan sahip ve lenf nodu metastazı olmayan küçük intiratiroidal PTC'lerde kullanılmıştır. Hastaların çoğu aktif takibi ve cerrahi kabul etmeyen, ya da cerrahi yüksek riskli hastalardır. Mayo klinikte yapılmış olan bir çalışmada T1aN0M0 papiller mikrokarsinomlu (PMTC) 15 hasta vardır ve 67 aylık takip yapılmıştır. Hastaların hepsinde primer lezyon boyutunda küçülme, %93'te median hacimde azalma, %47'sinde lezyonların tamamen kaybolduğu görülmüştür. Etkinlik açısından iyi bir gösterge olarak, tüm lezyonların Dopplerle vasküleritesi kaybolmuştur.

### **Malign lenf nodu ablasyonunda PEI kullanımı**

PTC kaynaklı az sayıda servikal nodal metastazı olan cerrahi veya radyoiyot tedavisine uygun olmayan hastalarda US eşliğinde PEI değerli bir tedavi seçenekleri olabilir. PEI ortalama %37.596 volüm redüksiyonuna, %31-65 oranında tamamen kaybolmasına ve bazı hastalarda da serum tiroglobulininde (Tg) azalmaya neden olarak %70.8-98 tedavi başarısı sağlamıştır. Cerrahi için uygun olmayan ya da cerrahi reddeden hastalarda özellikle >1 cm lezyonlarda seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon yerine kullanılabilir. PEI ve cerrahinin başa baş karşılaşıldığı bir çalışma olmamasına rağmen, 27 çalışmalık bir metaanalizde, cerrahi başarı oranı (%94.8), PEI başarı oranından (%87.5) daha yüksek bulunmuş, beklentiği üzere komplikasyon oranları cerrahide biraz daha yüksek saptanmıştır.

### **Komplikasyonlar ve yönetimi**

En sık komplikasyonlar, lokal anestesiye rağmen gelişebilen lokal ağrı ve rahatsızlıktır. Bu solid nodüllerde daha sık görülür ve ceneye doğru yayılır. Bu lokal ağrı narkotik olmayan ağrı kesici tedavilere iyi yanıt verir ve saatler günler içinde iyileşir. Rekürren laringeal sinir (RLN) irritasyonuna bağlı disfoni nadiren gelişir ve sıklıkla geçicidir. Arka ve medial lezyonların veya nadiren lenf nodlarının ablasyonunda görülür. Eğer lezyon RLN'ye yakınsa, etanol enjeksiyonu öncesi kısa etkili lokal anestetikler oraya uygulanarak sinire yakınlık test edilebilir. Tedavi edilen kist veya nodülden etanol ekstravazasyonu ağrıya ve nadiren de sinir hasarına neden olabilir. Etanol ekstravazasyonunu azaltmak için, iğneyi çekmeden önce iğne içi ve iğne ucu %0,9 NaCl ile yakanabilir. Nadir olsa da, RLN'de ve diğer yapılardaki beklenmeye yaralanmalar, eş zamanlı sonografik izlem ve kritik yapıların anatomi bilgisile ve hastanın ağrı seviyesine ve fonasyon durumuna dikkat edilerek en aza indirilebilir. Nadiren posterior lezyonların ablasyonu sırasında, vaginal sinirin irritasyonuna bağlı geçici vazovagal reaksiyonlar gelişebilir.

### **Diğer değerlendirmeler**

PEI lokal anestesiyle poliklinik şartlarında gerçekleştirilebilir. Enjekte edilen alkol miktarı ve alkolin kistik bir lezyonda tutulma süresi ile ilgili uygulamalarda bazı değişkenlikler mevcuttur

(örneğin, bazı operatörler alkollü geri çekmez). Bu konuda ideal protokolün hangisi olduğuna dair yeterli veri yoktur. Tanımlanan komplikasyonların sıklığı ve bildirilen başarı oranları, operatörün deneyimi ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Bu işlemler acil müdahaleler olmadıından, literatürde bildirilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edebilmek için bu işlemlerin ideal olarak yüksek işlem hacmine sahip üçüncü basamak merkezlerde gerçekleştirilmesi önerilir. PEI normal tiroid fonksiyonlarını değiştirmemekte ve tiroid malignitesi oluşturmamaktadır. PEI ile tedavi edilen bazı kistler takip süresince malignite açısından riskli bir görüntüye (hipoekojenite ve mikrohiperekoik alanlar) sahip olabilir ancak takipte bu nodüllerin hiç birinde malignite saptanmamıştır. Bu nedenle PEI sonrasında FNA yapmaktan kaçınılmalıdır.

## Termal Ablasyon Tedavilerinin Prensipleri

Tüm TA tedavileri aşırı hipertermik koşullar ile gelişen doku hasarına dayanmaktadır. Hücre ölümünün primer mekanizması koagülasyon nekrozudur. 40 °C altındaki sıcaklıklarda oluşan hücre hasarı kalıcı etki gelişmeden iyileşir. 50-60 °C arasında, sıcaklık arttıkça daha hızlı meydana gelen, geri dönüşü olmayan hasarlar indüklenir. Sabit ablasyon teknikleri sıcaklıklarını 4-6 dakika boyunca bu seviyede tutmaya çalışır. 60-100 °C arasında, protein denatürasyonu ve hücre zarı hasarı ile doku nekrozu gelişir ve bu RFA'da kullanılan tekninin temelidir. 100–110 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda, doku buharlaşması ve karbonizasyonu meydana gelir ve elektrot çevresinde gaz oluşur, bu da yalıtma neden olarak ablasyon etkinliğini azaltabilir. TA teknikleri temel olarak bu sıcaklık derecelerini oluşturabilmek için kullandıkları yöntemlerle birbirlerinden farklılaşır (Tablo 14.2).

**Tablo 14.2.** Termal Ablasyon Tedavileri ve Teknik Özellikleri

	LA	RFA	HIFU	MWA
İgne boyutu, G	21	15-18		14-16
Aktif uç, mm	5	3.8-20		20-40
Ortalama Güç, W	Fiber başına 3-7	35-60	30-40	30-50
Süre, dk	15-30	15-40	45-60	10-20
Kontreendikasyonları		Pacemaker Gebelik	Kistik Komponent	
Öneriler	2 operatör Hareketli atış yöntemine gerek yok	Hareketli atış yöntemiyle ilgili deneyim	Hareket ve ağrı kontrolü Uzun süre	

G: gauge; RFA: radyofrekans; HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason; MWA: mikrodalga

## Radyofrekans ablasyon

### Teknik ve temel prensipler

Kullanılan Tiroid RFA tekniği tedavi edilen tüm nodul tiplerinde benzerdir. Prosedür çoğunlukla lokal anestezi altında poliklinik şartlarında gerçekleştirilir, ancak bazı uygulamalar daha yüksek sedasyon seviyelerini gerektirebilir. Hasta supin pozisyondayken, baş hedeflenen taraftan uzağa çevrilerek ve servikal omurga yastığı desteği ile işlem alanı genişletilir. Lezyon lokalizasyonu,igne yolunun planlanması ve işlemi yapacak kişinin pozisyonun optimizasyonunu sağlamak için yüksek frekanslı bir lineer US transdüseri kullanılarak öncesinde boyun değerlendirilmesi yapılır.

İğnenin yolu ile ilgili önemli hususlar, yol üstünde kan damarlarının olmaması ve elektrot ucu-nun hedef lezyon içinde optimal pozisyon ve hareketinin sağlanabileceği bir yörunge seçilmesidir. Ideal olarak tek bir giriş yeri olur ancak bazı büyük nodüller çoklu giriş yeri gerektirebilirler. Yutma sırasında istenmeyen elektrot hareketini ve ablasyon hedefinden isınmış sıvı sızıntısını en aza indirmek amacıyla transistmk yaklaşım önerilmektedir. Planlama sırasında hedef lezyon tedavi edilecek birçok kısma ayrılmalıdır. En derin kısımlar ilk olarak tedavi edilmelidir, çünkü dokularda RFA sırasında sonografik görüntüyü engelleyen hiperekoik gaz üretimi olur. RF elektrodunun aktif uç uzunluğu, nodül boyutu, konfigürasyonu ve komşu yapılara bağlı olarak istenen ablasyon hacmini üretmeyecek şekilde seçilir. Daha büyük ablasyon uçları prosedür süresini azaltabilirken, daha küçük ablasyon uçları, özellikle lezyon endişe kaynağı olabilecek kritik dokulara (trakea, sinirler, özafagus ve cilt) bitişik olduğunda daha belirli ve sınırlı ablasyon yapabilme-yi sağlar. Nodülün merkezinde ablasyon alanları daha agresifken, güvenliği artırmak için tiroid sınırlarında daha küçük ablasyon alanları oluştururlar.

Bazı durumlarda (büyük nodüller ve bitişik kritik yapı), güvenlik nedenleriyle, kasılı olara-k nodül çevresinin birkaç milimetresi ablate edilmeden bırakılabilir. Aksine malign nodüller iyileştirme niyetiyle tedavi ediliyorsa nodülün dışındaki çevrede de ablatif kenarlar istenir. Bir çalışmada, PTMC olan hastalarda minimum 2 mm'lik çevre ablasyon alanı elde edilmesi gerekiği bildirilmiştir. Steril teknik kullanılarak lokal anestezi, hedeflenen tiroid alanının planlanan cilt giriş yerine, aplikator yoluna ve perikapsüler bölgесine uygulanır. Tek bir RF elektrodu, eş zamanlı US kılavuzluğunda hedef lezyonun içine yerleştirilir. Tiroid RFA için sıkılıkla monopolar RF kullanılır, RF akımı topraklama pedleri (tipik olarak bacaklara yerleştirilir) ve hedef lezyonun içine yerleştirilen elektrod arasında dolaşır. Yeni tek aplikatörlü bipolar sistemler, bipolar RF'in avantajlarına ek olarak monopolar RF'e benzer bir yaklaşımına izin verir (tek giriş ve bir aplikatör). Bipolar RFA'de topraklama pedlerinde yanık olmaz, daha hızlı ve daha etkin enerji birikimi sağlanır ve işlem yapılan kişide RF akımından uyarılma olasılığı azdır. Ancak literatürde tiroid bipolar RFA ile ilgili veri, monopolar RFA'nın aksine sınırlıdır. Ablasyon, ablasyon cihazına özel üretici parametrelerine göre gerçekleştirilir. Çoğu tiroid RFA deneyimi, hareketli atış tekniğiyle olmuştur, alan geçici olarak hiperekoik olana kadar ablate edilir (5-10 saniye), sonrasında aktif uç doku direnci çok yükseğe çıkmadan sıradaki alana yerleştirilir. Ablasyon öncesi ve sırasında aplikatörün biplanar US değerlendirmesi, güvenli ve eksiksiz bir ablasyon bölgesi sağlamak için çok önemlidir. Her bölge ablate edildikten sonra, Doppler akışına veya ekojeniteye dayalı olarak tanımlanabilecek yetersiz tedavi edilmiş alanları aramak için nodülün tamamı US ile yeniden değerlendirilir. RFA sırasında meydana gelen ilk hiperekoik değişikliğin ardından, doku hipoekoik hale gelir ve ablate edilen doku genellikle tedavi edilmemiş dokudan kolayca ayırt edilir. Çok sayıda nodul tek bir seansta tedavi edilebilir. Bilateral sinir hasarı oluşturmaktan kaçınmak gereklidir, aynı taraf sinir foksiyonlarının laringeal muayene ile değerlendirilmesi önerilir. Hedeflenen nodül veya nodüller tedavi edildikten sonra, aplikatör çıkarılır ve potansiyel komplikasyon açı-sından US ile değerlendirilir.

Teknik başarı ve güvenliği sağlamak için ek manevralar yapılabilir. Önemli bir kistik komponent olduğunda ablasyon öncesi aspirasyon, gerekli ablasyon volümü ve zamanını azaltacaktır. Nodul için tedavi edilecek bölge önemli kritik dokulara yakınsa hidrodiseksiyon yapılması düşünülebilir. İşlem sırasında sonografik görüntünün bozulmaması için, hava oluşumunun engellenmesi gereklidir. Ek olarak hidrodiseksiyon için, iyonik sıvıların RF akımını yayma riski nedeniyle, salin-

yerine dektroz ya da steril su kullanılması önerilir. US eşliğinde, hidrodiseksiyonun istediği boşluğa veya yakınına bir spinal iğne (18-22 gauge) ilerletilir ve ardından eş zamanlı izlenerek sıvı verilir. Görebilmeyi daha fazla engelleyebilecek havanın ortama girmesini önlemek için, stiletsiz iğne tüp veya şırıngaya bağlı olarak iğne yerleştirildikten önce hazır olarak bekletilmelidir. Sıvayı periyodik olarak tekrar eklemek gereklidir çünkü ablasyon işlemi süresince sıvı çevre dokulara yayılır. RF elektrodu, bir nodülü fiziksel olarak daha ulaşılabilir bir yere kaydırılmak için de kullanılabilir. US ile görüntülerken elektrot hedef lezyonun içine yerleştirildikten sonra elektrot hafif kaldırılarak nodül kritik yapılardan uzaklaştırılabilir. Eğer ablasyon alanı çevre boyun kaslarına doğru uzanırsa, bupivakain gibi uzun etkili bir lokal anestetik işlem sonrası gelişebilecek ağrıyi hafifletebilir. Sinir monitorizasyonu tiroid RFA sırasında rutin kullanılmaz.

### **Endikasyonlar ve uygun hasta seçimi**

RFA, septomatik benign nodüllerde alternatif tedavi seçenek olabilecek görüntü kılavuzluğununda yapılan TA işlemidir. Bu prosedür, genel anestezide gerek olmadan, skar veya hipotiroidizm gelişmeksizin poliklinik şartlarında gerçekleştirilebilir ve bu da onu cerrahi dışı çekici bir tedavi seçenek haline getirir. RFA'yı da içeren TA tedavileri benign nodüller ve hem palyatif hem de küratif amaçlı malign lezyonları tedavi etmek için kullanılan tedavi seçenekleridir. RFA uygulama endikasyonları lezyonun yapısına ve tedavi içeriğine göre değişir. Benign nodüllerde RFA'nın 3 önemli endikasyonu vardır: 1) estetik kaygılar, 2) kompresif semptomlar, 3) otonom fonksiyone nodüller. Dikkate alınabilecek bir endikasyon, semptomatik hale gelmeden önce büyuyen nodüller tedavi etmektir, çünkü daha küçük nodüller daha büyük nodüllere göre daha iyi hacim azalma oranı (VRR) ile yanıt verir. Malign lezyonların tedavisi, rekürren (palyatif amaçlı) ve primer (küratif amaçlı) hastalıkta yapılabilir. Benign ve malign tiroid lezyonlarında RFA endikasyonları, girişimsel tedavi modalitelerinde deneyimli uzmanları içeren multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. Uygun işlem ve lezyonun seçimi, tümör tipi, boyutu ve lokalizasyonuna bağlıdır. Ayrıca, ekip deneyimine, kaynaklara ve işlem yapılan hastanın yaşına ve komorbiditelerine de bağlı olur.

### **Benign nonfonksiyone nodüller**

Birçok çalışmada benign nonfonksiyone nodüllerde RFA'nın güvenli bir seçenek olduğu gösterilmiştir. %50-85 volüm azalması görülür. Özellikle küçük hacimli nodüllerde (<10 mL) ilk tedaviden birkaç yıl sonra hacim azalması korunabilirken, daha büyük benign nodüller zaman içinde birden fazla tedavi gerektirmektedir. RFA veya LA ile tedavi edilen 406 hastanın (yaş aralığı, 17-87 yaş) yer aldığı çok merkezli retrospektif bir İtalyan çalışmasında 5 yıllık uzun süreli takip ile, RFA vakalarının %77'sinde hacim azalmasının sağlandığı ve yalnızca %12'sinde ileri tedavi gerektiği görülmüştür. Son zamanlardaki konsensuslar ve rehberler, US eşliğinde TA tedavilerinin, özellikle RFA'nın, öncelikli olarak solid ya da miiks solid ve kistik semptomatik benign tiroid nodüllerin tedavisinde kullanımını önermektedir. Bazı faktörler RFA'nın VRR'sini etkiler. Sıklıkla küçük nodüllerde büyülüklere göre daha iyi bir volüm redüksyonu olur. Büyük nodüllerde (>20 mL) sıkılıkla daha fazla sayıda tedavi gereklidir. Spongiform ve miiks nodüller RFA sonrası solid nodüllere göre daha iyi küçülürler. Her hacme verilen enerji de (en az 2000 J/mL) VRR ile korele ve önemli bir parametredir. Kistik tiroid nodüllerinin tedavisinde RFA ve PEI benzer etkinlik göstermesine rağmen, PEI daha maliyet etkin bir tedavidir. Tek başına PEI ile yetersiz tedavi durumunda RFA ve PEI kombinasyonu VRR'yi artttır.

## Benign otonom fonksiyone tiroid nodülleri

Benign otonom fonksiyone tiroid nodüllerinde (AFTN), RFA'nın cerrahi veya radyoaktif tedaviye (RAI) alternatif bir tedavi seçeneği olarak güvenle ve etkili olarak kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. 31-77 yaşlarında 53 hastanın (24 AFTN) tek merkezli bir retrospektif çalışmasında, hacim azalması, tiroid fonksiyon testlerinde düzelleme ve tiroid nükleer görüntülerinde iyileşme saptanmıştır. Bazı çalışmalar daha küçük nodüllerde büyülüklere göre daha iyi sonuçların sağlandığını göstermiştir. Güney Kore ve İtalya'da yapılan çalışmalarda semptom ve kozmetik skorlarda anlamlı iyileşmelerle beraber, 6. ve 12. ayda ortalama %50-93.4 hacim azalması olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda yayınlanmış 10 çalışmalık bir derlemede, hastaların %61.7'sinde tiroid fonksiyonlarında normalleşme, nodül volümünde %52.1-%86.1 azalma görülmüştür. Avrupa ve Kore uygulama rehberleri, RFA'yı küçük (<10 mL) nodüllü ve genç hastalarda (geç hipotiroidizm riskinin daha az olması nedeniyle) önermektedir. Ancak büyük AFTN'de tiroid fonksiyonlarının normale dönme olasılığı düşük olduğundan TA'nın birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir, TA büyük AFTN'de yalnızca RAI tedavisi veya cerrahi için aday olmayan veya bu tedavileri reddeden hastalarda düşünülmelidir. Lokal basınç semptomlarına neden olan büyük AFTN'li seçilmiş hastalarda, daha hızlı bir hacim azalması sağlamak ve daha düşük bir RAI aktivitesi kullanmak için, LA veya RFA ile RAI kombinasyon tedavisi düşünülebilir.

## Malign tiroid lezyonları

Cerrahi primer tiroid kanserlerinin standart tedavisidir. Ancak alternatif bir seçenek olarak RFA önerilebilir. İlk tanı ve rekürensin konfirmasyonu sitoloji, CNB veya Tg yıkama ile yapılmalıdır. Sonrasında tedavinin palyatif ya da küratif amaçlı olacağını belirleyebilmek için tümör evresi değerlendirilmelidir. Birçok çalışma RFA'nın düşük riskli PTMC ve rekürren tiroid kanseri için etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Uygun hasta seçimi önemlidir, birçok çalışma düşük riskli PTMC için aktif takibin de yeterli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Kore Tiroid Radyoloji Derneği, faydayı destekleyen kanıt azlığı nedeniyle, primer tiroid kanserlerinde RFA kullanımını önermezken, birçok çalışma küçük (<1 cm) ve düşük riskli tiroid kanserlerinde RFA kullanımını desteklemektedir. Tiroid lobektomi ya da RFA tedavisi alan 884 hastanın 4 yıllık takibini içeren yeni bir retrospektif çalışmada, düşük riskli PTMC hastalarında RFA ve lobektomi için benzer sonuçlar elde edilmiştir. RFA, düşük riskli PTMC için mevcut tedavi seçeneklerine umut verici bir alternatiftir. PTMC'li 37 hastayı tedavi etmek için RFA kullanan başka bir çalışmada, 1 yıllık takipte tüm nodüllerin majör komplikasyon gelişmeden ablate olduğu görülmüştür. PTMC için tüm ablasyon tekniklerinin güvenlik ve etkinliğini araştıran 715 hastalık 11 çalışmanın metanalizinde RFA ile en yüksek hacim azalması (VRR) (%99.3) görülmüştür. RFA'nın uzun dönem etkinliğinin değerlendirildiği 414 hastalık PTMC hastasının 24-69 aylık takibinde, hastaların %88.4'ünde ablate edilen tümör tamamen kaybolmuş ve %98.81 ± 6.41 hacim azalması olmuştur. RFA sonrasında %0.97'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bunların tamamına ek RFA uygulanmış ve takipte lenf nodları tamamen kaybolmuştur. Rekürrens sadece 10 (%2.42) vakada saptanmış ve ikinci bir RFA işlemi ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Kore Tiroid Radyoloji Derneği, boyun lenf nodlarında tiroid kanseri nüksü olduğunda, özellikle cerrahi riski yüksek olan veya tekrarlayan cerrahiyi reddedenlerde, RFA kullanımını desteklemektedir. Ekstratiroidal yayılımı veya metastazı olmayan, cerrahının yüksek riskli veya uygun olmadığı rekürren nonagresif PTC'lerde RFA'nın güvenli ve etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. RFA'nın büyük boyutlu PTC'lerde, kötü diferansiyeli veya anaplastik kanserlerde ve medüller

tiroid kanserinde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Tam bir ablasyonu riskli yapabilecek olan hedef lezyonun çevre kritik dokularla ilişkisi işlem öncesi dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu nedenle tehlikeli ücgene (trakea, sempatik ganglion veya karotis) yakın lezyonlar dikkatlice değerlendirilmelidir.

## Komplikasyonlar ve yönetimi

### Lokal ağrı analjezi

İdeal olarak, tiroid nodüllerinin RFA'sı poliklinik şartlarında yapılır. Ancak girişimsel radyolojide, sedasyon veya genel anestezi ile ameliyathane odalarında da yapılabilir. Kore Girişimsel Radyoloji Topluluğu 2017 yılında, tiroid RFA için derin sedasyon ya da genel anestezi yerine peritiroidal lokal anestezi kullanımını önermiştir. Genel anestezi veya derin sedasyon, ablasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonların fark edilmesini geciktirebilir. ETA da tiroid nodul ablasyonunda lokal anestezi yapılmasını önerirken, seçilmiş bazı hastalarda hafif sedasyonun da düşünülebileceği bildirilmiştir. Peritiroidal lokal anestezi uygun bir şekilde yapıldığında, hastalar minimal ya da hiç rahatsızlık olmadan işlemi toler edebilirler. Lokal anesteziyle, ses değişikliği ve pitozis gibi komplikasyonlar hastaya iletişim kurularak takip edilebilir. Hastalardan, boyun ağrısını (genellikle tiroid kapsülünün ısnaması ve tiroid bezi dışına termal ısnın yayılmasını gösterir), başlayınca bildirmeleleri istenmelidir. Tedavinin durdurulması ve RFA probunun yeniden konumlandırılması gereklidir. Bölgesel ağrı kontrolü, servikal plexus blokajı ile de sağlanabilir. Bazı nadir durumlarda RFA'yı yalnız peritiroidal anestezi ile tolere edemeyen büyük nodüllü hastalarda bölgesel bloklar faydalı olabilir. Ağrı işlemle ilişkili en sık semptomdur. Büyüük aurikuler ve supraklaviküler sinir dağılımlarıyla lateral boyun ve kulağa yayılabilir. Sternokleidomastoid kasın orta noktasının arkasına lokal anestezik enjeksiyonu, ipsilateral boynu innerve eden servikal pleksusu bloke eder. Bazı doktorlar, hasta konforunu artırmak için anksiyolitikler kullanır. Periprosedürel ortamda bekleneni kaygısını ve semptomatik hipervijilansı yönetmeye yardımcı olur. Düşük doz benzodiazepinler işleminden hemen önce uygulanabilir, bu da hastanın rahatlamasına yardımcı olabilir, hem de ağrı veya istenmeyen yaralanma belirtileri yaşarsa, hastanın kolayca uyanmasına ve gerekiği gibi iletişim kurmasına izin verir. Periprosedürel steroid ya da antibiyotiğe gerek yoktur. Hemen işlem sonrasında, hastalar şişme, rahatsızlık veya ağrından bahsedebilir. İşlem nedeniyle gelişen lokal inflamasyon, bazen kompresif semptomları artıtabilecek şekilde nodül ve çevre dokularda geçici ödeme neden olur. Buz torbaları uygulanabilir. Asetominofen veya nonsteroid anti-inflamatuarlar işlem sonrası gelişen ağrıyi kontrol etmede etkili ve yeterlidir. Opioid kullanımı önerilmmez.

### Disfoni

RLN'nin termal yaralanmasından kaynaklanan ses değişikliği, RFA'nın en sık görülen majör komplikasyonudur. Seste bir değişiklik meydana geldiğinde, şüpheli termal yaralanma olan bölgeye soğuk irrigasyon RLN yaralanmasını hafifletmek için önerilen yöntemdir. Ses değişikliği sıklıkla geçicidir.

### Cilt hasarı

Cilt hasarı ve hatta yüzeyel yanıklar meydana gelebilir. Topraklama pedlerinin yaptığı yerlerde ve cilde çok yakın yerde ablasyon yapılyorsa elektrod giriş yerinde gelişebilir. Basit vakalarda cilde merhem uygulaması gereklidir.

## Horner sendromu ve diğer sinir yaralanmaları

Tiroid ve/veya servikal lenf düğümlerinin ablasyonu sırasında RLN'ye ek olarak, diğer sinirler de termal yaralanma riski taşırlar. RLN dışındaki sinir yaralanmaları nadir olmakla birlikte, özellikle lateral boyundaki metastatik servikal lenf düğümleri tedavi edilirken karotis klüfündeki vagus siniri, karotid arterin posteriorundaki sempatik zincir, supraklaviküler fossadaki brakiyal pleksus, derin boyun kasları arasındaki spinal aksesuar ve frenik sinirler risk altındadır.

## Nodül rüptürü

Nodül rüptürü, nodülde gecikmiş bir kanama veya boyun masajı sonrasında tümör duvarında bir yırtılma ile gelişen nodülde ani hacim artışı olarak tanımlanır. Genellikle takip sırasında RFA bölgesinde ani bir boyun şişkinliği ve ağrı olarak ortaya çıkar. Genellikle US veya BT'de tiroid kapsülüne bozulduğu ve tümörün boynun önüne doğru ilerlediği görülür. Ses değişikliğinden sonra gelişen ikinci en sık majör komplikasyondur. Nodül rüptürü olan hastalar sıklıkla antibiyotikler ve/veya analjezikler ile konservatif olarak tedavi edilir, ancak apse durumunda cerrahi tedavi gerekebilir.

## Hematom

Hematom tipik olarak iğnenin anterior juguler veya diğer önemli peritiroidal venlerden yanışılıkla geçmesi nedeniyle gelişir. Aslında elekrot yerleştirilmenden önce ultrasonla bu venlerin yerleri tanımlanabilir.

Tanımlanan komplikasyonların çoğu iğnenin ucu ultrasonla sürekli izlenerek ve hedef lezyonun kapsülü dışındaki alanaisinin verilmemesi ya da yayılmamasıyla engellenebilir. Diğer nadir ve önemli komplikasyonlar, enfeksiyon, tirotoksikoz, hipotiroidizm, trakea hasarı, özafagus hasarı ve lidokain toksitesidir. Gebe bir kadına veya implantabil kardiyoverter-defibrilatörü (ICD) olan bir hastaya tiroid RFA uygularken dikkatli olmak gereklidir. Tiroid RFA için sıklıkla monopolar elektrodlar kullanılır. Monopolar elektrod elektrik akımının dağılmasına izin verir. Üretilen elektrik dalgaları fetal yaralanmaya neden olabilir. ICD fonksiyonlarında bozulmalara neden olabileceğinden, ICD'ye bağımlı olanlar için ölüm tehditi oluşturabilir. Bu hasta popülasyonunda, oluşturabileceği teorik risk nedeniyle, elektrik yayılmasını en aza indiren bipolar elektrodların kullanılması daha uygun olacaktır. Sıklıkla monopolar elektrodlar kullanıldığından, ICD'li hastalarda ve gebelerde faydalı olabileceğinin RFA kullanımı önerilmez.

## Lazer Termal Ablasyon

### Teknik ve temel prensipler

Tiroid lazer ablasyon (LA) tekniği, hasta pozisyonu, analjezi, prosedür riskleri, istenen ablasyon bölgesi ve ablasyon bölgesinin US görüntüsü gibi RFA ile pek çok ortak noktayı paylaşır. Tibbi lazer kullanımı sırasında hasta ve işlemi yapan, üretici kılavuzuna ve yerel düzenlemelere uygun koruyucu gözlük takmalıdır. Tiroid LA ve RFA teknikleri arasındaki primer fark aplikatörün yerleştirilmesi ve ablasyon süresince hareketetidir. LA lifleri esnekdir ve tiroid bezi içinde sert RF aplikatörleriyle aynı şekilde manipüle edilemez. Hedef nodülün uzun ekseni boyunca derin kısma incekk şekilde 21 gauge bir giriş iğnesi yerleştirilir. Daha sonra LA filamanı iğnenin içinden geçirilir, fiber iğnenin 5 mm ilerisine itilir. İşlem öncesinde, ablasyon yapılacak bölgenin şekil ve

boyutuna bağlı olarak çok sayıda iğne ve lif 1 cm aralıklar bırakarak yerleştirilebilir. RFA'ya benzer şekilde LA da ilk olarak nodülün en dip kısmına yerleştirilir. Bir alanda uygulanması gereken LA süresi, aletin istenilen enerjiyi verebilmesi için gereken süreye ve ultrason görünümüne bağlıdır. RFA gibi LA ile de ablasyon yapılan dokuda hiperekoik görüntü oluşur. Bir bölgede ablasyon tamamlandıktan sonra iğne ve lif ilk alanın ekseni boyunca ablasyonu proksimale uzatmak için hafifçe geri çekilebilir (geri çekme yöntemi).

### **Endikasyonlar ve uygun kişilerin hazırlanması/seçimi**

Tiroïd nodüllerinin tedavisinde US eşliğinde LA etkin ve güvenilirdir. Endikasyonları RFA gibi diğer TA tedavileri ile benzerdir.

### **Komplikasyonları ve yönetimi**

Periprosedürel yönetim ve komplikasyon insidansı RFA ve LA için benzerdir. Lazer termal işlemlerinin çoğu lokal anestezi ile yapılır ve en sık semptom ağrıdır. Hematom, sinir hasarı ve rüptür en sık görülen komplikasyonlardır. Komplikasyon yönetimi RFA ile benzerdir.

### **Perkütan Mikrodalga Ablasyon**

Perkütan mikrodalga ablasyon (MWA) benign tiroid nodülleri, PTC ve metastatik lenf nodlarının tedavisinde kullanılır. Şimdiye en az 9 MWA ticari sistemi mevcuttur, çögünün bir anteni vardır ancak bazlarında daha büyük alanların ablasyonunda kullanılabilecek 3 anten mevcuttur. MWA, elektromanyetik alan oluşturarak, çevre dokuya doku hasarı yapacak sıcaklıklara ulaşır. MWA'nın diğer modalitelere göre avantajları arasında yüksek özgüllüğü, hücre ölümünü tetikleyecek optimum sıcaklık, ablasyon hızı ve ısı düşüşü etkisi nedeniyle çevre dokular üzerinde daha az zarar etkisi yer alır. Daha büyük ablasyon hacmi, büyük lezyonlarda bir avantaj olabilir, ancak anatomik olarak dar bir alan olması ve bitişik hayatı yapılar düşünüldüğünde bir dezavantaj da olabilir. 1845 nodülün MWA'sını içeren bir meta-analizde, 3. ve 12. ayda VRR'ler %54,3 ve %88,6 iken, majör ve minör komplikasyonlar %4,8 ve %48,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada majör komplikasyon, tedavi edilmezse hastanın hayatını tehdit edebilen, önemli morbidite veya disabiliteye yol açabilen ve hastane yarışını uzatan durumlar olarak tanımlanmıştır. Geçici veya kalıcı ses kısıklığı, nodul rüptürü, hipotiroidizm, brakial pleksus yaralanması, Horner sendromu, omuz güçsüzlüğü ve ciddi Graves oftalmopatisi bu grupta yer almaktadır. Hematom, kusma, cilt yanıkları ve ağrı minör komplikasyonlardır. MWA ve RFA'yu karşılaştırın 2 çalışma, benign tiroid nodüllerinde ikisinin de etkin ve güvenilir olduğunu, ancak RFA ile uzun dönemde (6 ay ve sonrası) volüm azalmasının daha belirgin olduğunu göstermiştir. Ekstratiroidal yayılımı veya metastatik hastalığı olmayan PTMC hastalarında vakaların %93,6'sında tam remisyon sağlanmıştır.

### **Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason**

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), cilt penetrasyonu olmadan cilde yakın bir yerden, seçilen bir odakta TA yoluyla irreversible doku nekrozu yapar. Yalnızca benign tiroid nodülü küçük hasta gruplarında kullanılmıştır. Tedavi ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde uygulanabilir, ancak HIFU sistemlerine ulaşım zordur, 2020'de sadece 35 ülkede

mevcuttur. 2017'deki bir metanaliz, HIFU'nun tiroid nodüllerinde kullanıldığı yalnızca 5 çalışma bulmuştur, en büyüğünde de 22 nodul mevcuttur. Bu küçük metaanalizde HIFU'nın güvenilir bir terkik olduğu, ilk 3-6 ayda %45-50 volüm azalması olduğu gösterilmiştir ancak uzun dönem etkinlik verisi eksiktir. Aynı grup tarafından yapılan iki yeni çalışmada, HIFU ile 6. ay ve 2. yılda nodül hacminde %68,3 ve %70,4 azalma olduğu gösterilmiştir. HIFU'nun AFTN tedavisinde etkinliği konusunda sınırlı veri mevcuttur. Az sayıda AFTN'lı hastada HIFU ve RAI'nın karşılaştırıldığı tek merkezli bir çalışmada sintigrafik yanıtta iyileşme ve hipertiroidizmde düzelleme RAI grubunda daha belirgindir. HIFU'nun en büyük sınırlılığı ulaşımın zor olması ve diğer ablasyon tekniklerine göre daha uzun tedavi süresi gerektirmesidir.

### Çeşitli Ablasyon İşlemlerinin ve Cerrahının Karşılaştırılması

Cerrahi, benign ve malign tiroid lezyonlarının ilk tedavi seçenekidir. Ancak cerrahiye uygun olmayan yaşıtlar veya ameliyatı reddeden kişiler ve/veya cerrahi komplikasyonlardan ve hipotiroidizmden kaçınmak isteyenler için ilk tercih olamamaktadır. Minimal invaziv tedaviler cerrahiye etkili, hızlı ve daha ucuz bir alternatif oluştururlar. Tekrarlayan, benign tiroid kistleri için PEI düşünülmelidir, RFA ve lazer teknikleri ise benign, semptomatik ve/veya otonom fonksiyone solid nodüller için daha uygundur. Bununla birlikte, daha büyük nodüller istenen sonucu elde etmek için birden fazla seans gerektirdiğinden, daha küçük boyutlu nodüllerle daha iyi sonuçlar elde edilebilir Tablo 14.3.

**Tablo 14.3.** Ablasyon tedavilerinin etkinlik karşılaştırması

	Solid/çoğunluğu solid benign nodül	Kistik/çoğunluğu kistik benign nodül	Fonksiyone nodül	Primer malignite	Rekürren Malignite
RFA	+++	++	+	++	+
PEI	N/A	+++	+	++	+
MWAAA	++	+	+	++	+
LA	++	++	+	++	+
HIFU	++	N/A	+	N/A	N/A

RFA: Radyofrekans ablasyon, PEI: Perkütan alkol enjeksiyonu, MWA: Mikrodalga Ablasyon, LA: Lazer ablasyon, HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasarı

Not: +, ++ veya +++ her klinik durum için teknolojik etkinliği (+++ en etkin) göstermektedir, N/A, değerlendirmek için yetersiz veri anlamındadır.

Nodül yapısı için çoğunluğu tanımı, nodül volümünün >%50 oluşturan komponent için kullanılmıştır.

### Benign tiroid nodülleri

1289 benign tiroid nodüllü hastayı içeren 7 çalışmanın meta-analizinde, TA ve konvansiyonel tiroidektomi, güvenlilik ve etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Genel olarak, TA daha güvenlidir ve daha az ses kısıklığı, hipotiroidizm ve postoperatif ağrı gelişmiş, daha kısa süre hastane yatışı ve daha iyi kozmetik etki olmuştur, ancak semptom iyileşmesi açısından benzerdir. Benign tiroid nodüllü 450 (18-50 yaş) hasta içeren TA ve tiroidektominin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, TA grubunda yaşam kalitesi daha iyi ve hastalar tedavi etkilerinden daha memnundurlar. Ancak TA ile istenen etkinin daha uzun sürede çıkacağı unutulmamalıdır. Cerrahi ile hipotiroidizm, RLN hasarı ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyonlar daha çok görülmüştür. Ancak bu veriler TA prosedürleri yalnız deneyimli merkezlerde yapıldığında uygundur. Ayrıca

hızlı klinik iyileşme isteniyor veya derin/retrosternal yerleşim varsa tiroid nodülüne RFA yapılmamalıdır. Bazi az sayıda küçük çalışmada RFA ve RAI karşılaştırılmıştır. AFTN'lerde tek bir RFA seansının etkililiğini RAI tedavisi ( $15 \text{ mCi/l}$  sabit doz) ile karşılaştırınan küçük bir çalışmada, RAI ve RFA'dan sonra sırasıyla  $\%68,4 \pm \%28,9$  ve  $\%76,4 \pm \%16,9$ 'luk hacim azalması izlenmiştir, aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. RAI alan hastaların  $\%72$ 'sında RFA yapılan hastaların  $\%90,9$ 'unda ötiroidizm sağlanmıştır. TA büyük toksik multinoduler guatrular için ilk tedavi seçenekleri değildir, ancak TA ile RAI'yi birlikte kullanmanın erken sonuçları tekli tedaviye göre daha iyi volüm azalması sağladığını göstermiştir. Benign tiroid nodüllerinin tedavisinde RFA ve LA sonuçlarını karşılaştırınan 5 yıllık takip süreli geniş, çok merkezli retrospektif bir çalışmada, her iki TA tekniğinin de benign tiroid nodüllerinde klinik olarak anlamlı ve uzun süreli hacim azalması sağladıgı görülmüştür. RFA grubunun  $\%85$ 'inde, LA grubunun  $\%63$ 'ünde volüm azalması sağlanmıştır. Yeniden büyümeye RFA grubunun  $\%20$ 'sinde LA grubunun  $\%38$ 'inde olmuştur. Yeniden büyümeye olan hastaların sadece  $\%18$ 'ı tedavi gerektirmiştir (RFA grubunda  $\%12$ , LA grubunda  $\%24$ ). RFA yapılan hastalarda yeniden büyümeye ve zamanla tedavi gereklimi daha azdır. Ek tedaviler daha büyük nodullü, daha genç, daha az enerji verilmiş ve birinci yılda hacim azalması az olanlarda gerekmistir.

### Malign tiroid lezyonları

Malign tiroid lezyonlarının tedavisinde TA tedavisinin etkinliğini diğer teknikler veya cerrahi ile karşılaştırınan birçok çalışma ve metaanaliz mevcuttur. RFA ve PEI'nin 270 malign tiroid lezyonlu hastada etkinlik ve güvenliğini karşılaştırınan 10 çalışmalık metaanalizde, volüm azalma oranı RFA grubunda (%100) PEI grubuna (%89.5) göre daha yüksek saptanmıştır. RFA sonrası malign tiroid lezyonlarının tamamen kaybolması (%68.8), PEI sonrasında (%53.4) daha fazladır ve rekürrens RFA yapılan hastalarda daha azdır. Ancak bu farklılar istatistiksel anlamlı değildir. RFA sonrasında Tg düzeyinde azalma  $\%71.6$  iken PEI sonrası %93.8'dir ( $p<0.001$ ). RFA ve PEI sonrası komplikasyonlar az görülmüştür. Gerekli RFA seansı sayısı PEI seansı sayısından hafifçe daha azdır. Bazi yeni çalışmalar, TA tekniklerinin PTMC tedavisindeki etkinlik ve güvenliğini değerlendirmiştir. 715 hastalık 11 çalışmanın yeni yapılan metaanalizinde, RFA'nın diğer TA tekniklerine göre en iyi hacim azalma oranını sağladığı (%99.3), sonrasında MWA (%95.3) ve LA (%88.6)'nın geldiği görülmüştür ( $p<0.001$ ). 12 çalışmalı başka bir metaanalizde, 1000'den fazla sayıda PTMC'li hastada, RFA, MWA ve LA termal tedavilerinin etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Tüm tedavilerin tümör volümünden anlamlı azalma sağladığı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MWA'nın RFA ve LA'ya göre volüm azalmasında daha etkin olduğu, tümör rekürrensinin RFA grubunda daha az olduğu görülmüştür. Malign tiroid nodüllerinin tamamen kaybolma oranları RFA, MWA ve LA sırasıyla  $\%76,2$ ,  $\%62,9$  ve  $\%57,3$  olarak saptanmıştır. Komplikasyon oranları tüm modalitelerde benzerdir. İzole intratiroidal PTMC'si olan 174 hastalık retrospektif bir çalışma, RFA etkinliğini birinci seçenek tedavi gibi cerrahi ile karşılaştırmıştır. 5 yıllık uzun süreli takip sonucuna göre iyi seçilmiş düşük riskli intratiroidal PTMC'li hastalarda RFA'nın cerrahiye göre etkinliğinin daha düşük olmadığı gösterilmiştir. RFA ile karşılaştırıldığında, cerrahi daha uzun süre hastane yarısı ve daha fazla maliyet gerektirmiştir ( $p<0.001$ ). Cerrahi grubunda daha fazla komplikasyon görülmüştür ve tedavi sonrası tiroid ilişkili yaşam kalitesi daha düşüktür. 182 soliter T1bN0M0 PTCl hasta içeren retrospektif bir çalışmada RFA cerrahi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında lokal tümör progresyonu açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ancak cerrahi grupta daha fazla komplikasyon (kalıcı hipoparatiroidizm) görülmüştür.

Diğer tek merkezli bir çalışmada lokal rekürrens tiroid kanserli 221 hastada RFA ve tekrarlayan cerrahinin 1-10 yıl takip süresince etkinlik ve komplikasyon oranı karşılaştırılmıştır. Rekürrensiz sağ kalım RFA ve cerrahide benzerdir, serum Tg düzeylerinde fark yoktur, ancak tekrarlayan cerrahide daha fazla komplikasyon (özellikle hipokalsemi) görülmüştür. RFA az sayıda lokal nüksü olan diferansiyel tiroid kanserli hastaların tedavisinde tekrarlayan cerrahlere göre etkin ve güvenilir bir seçenektr.

## Diğer Durumlar

### Hastaların uzun dönem takibi

Ablasyon işlemleri geçiren hastaların uzun dönem takibi önerilir, ancak klinik çalışmalar klinik ve sonografik takip için farklı takvimler önermektedir. Maksimum nodül küçülmesi neredeyse her zaman işlemden 1 yıl sonra elde edildiğinden, zaman içinde olası yeniden büyümeye izlemek için sonraki boyun US muayenelerinin her 1 ila 2 yılda bir yapılması önerilir; yeniden büyümeye genellikle işlemden 3 ila 5 yıl sonra ortaya çıkar. Prosedürden sonra yeniden nodül büyümesinin tanımı, değerlendirmeye için kullanılan kriterlere bağlı olarak değişse de, çoğunlukla kaydedilen en küçük hacme göre  $>50\%$  nodül hacmi artışı olarak tanımlanır. Maligniteyi ekarte etmek için sitolojik değerlendirme yaptıktan sonra, daha önce tedavi edilmemiş periferik alanlardan gelişen büyümelere ek ablasyon prosedürleri düşünülmelidir. Uzun süreli biyokimyasal değerlendirme, hiperfonksiyonel tiroid nodülleri dışında genellikle gerekmekz.

### Termal ablasyon yapılan lezyonların tekrarlanan biyopsisine / cerrahi gerekliliğine ilişkin uyarılar

Termal ablate edilmiş lezyonların tekrarlayan biyopsi zamanlamasına ve endikasyonuna dair sınırlı sayıda kanıt vardır. Maligniteyi ekarte etmek için sitolojik değerlendirme tekrarlayan ablasyondan önce önerilmektedir. Tiroid nodüllerinin RFA ve LA ile tedavisinden sonra gelişen patolojik değişiklikleri az sayıda çalışma değerlendirmiştir. Küçük de olsa bu çalışmalarдан elde edilen veriler, bir seans RFA veya LA ile tedaviyi takiben tedavi edilen bölgeye bitişik tiroid dokusunda atipik değişiklikler veya neoplastik dönüşüm göstermemiştir. Uzmanlar, işlem sonrası 6. ayda nodül hacminde  $>30\%$  azalma sağlanmazsa veya bası semptomlarına neden olan nodülde yeniden büyümeye olursa cerrahi düşünülmescini önermektedir. Klinisyenler, cerrahiye yönlendirmeyi düşünürken, bireysel tercihleri ve cerrahi sonrası gelişecek hipotiroïdizm gibi komorbiditeleri de dikkate almalıdır.

### Ablasyon tedavilerinin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri

Görüntü eşliğinde yapılan PEI ve TA prosedürleri artık seçilmiş vakalarda cerrahi veya izleme göre daha uygun maliyetli ve güvenli terapötik alternatifler olarak kabul edilmektedir. Semptomları ve kozmetik kaygıları değerlendiren mevcut çalışmaların çoğu onaylı anketler kullanmamıştır. Benign tiroid nodülleri veya tiroid kanseri için ablasyon uygulanan hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) ile ilgili veriler azdır. Benign tiroid nodülleri veya kistleri için ablasyon tedavilerini takiben HRQOL'yi değerlendiren çalışmalar, çoğunlukla PEI veya RFA ile tedavi edilmiş az sayıda hasta içeren tek merkezli çalışmalardır.

### Perkütan etanol enjeksiyonu

Semptomatik benign tiroid kistleri olan 30 hastalik tek merkezli bir çalışma, PEI sonrası 6. ayda semptom kalıcılığını ve fiziksel ve mental sağlık bileşenlerini içeren 36 maddelik kısa sağlam anketi kullanarak HRQOL'u değerlendirmiştir. Bu çalışma, PEI'den sonraki 6. ayda hastaların QOL anketindeki puanlarının sağlıklı genel popülasyon ile benzer olduğunu göstermiştir. Onaylanmamış bir anketle değerlendirilen semptomlar ve kozmetik endişeler, tedaviden önce  $22 \pm 8$  iken tedaviden sonra  $13 \pm 5$ 'e düşerek önemli ölçüde iyileşmiştir ( $P <0.05$ ).

### Radyofrekans ablasyon

Birkaç çalışmada, RFA yapılan hastalarda 6 aydan 2 yila kadar değişken takipte 36 maddelik kısa sağlam anketi kullanarak HRQOL değerlendirilmiştir. İşlem sonrası değerlendirildiğinde HRQOL genel sağlıklı popülasyondan farklı değildir ve işlem öncesi ile karşılaştırıldığında takipte iyileşmiştir. Benign tiroid nodüllerinde RFA ve cerrahının HRQOL açısından karşılaştırıldığı en büyük çalışma Çin'de yapılmıştır. 6. Ay kontrollünde RFA grubunda genel popülasyonla fark saptanmazken, cerrahi grup genel popülasyonla karşılaştırıldığında QOL'in fiziksel ve mental komponentleri anlamlı olarak düşüktür. Başka bir çalışmada benign solid tiroid nodülleri için RFA yapılan 40 hastada semptom ve kozmetik skorlar 0'dan 10'a kadar görsel analog skorla değerlendirilmiştir. 2 yıllık takipte semptom skoru  $5.6 \pm 3.1$ 'den  $1.9 \pm 1.3$ 'e, kozmetik skor  $5.7 \pm 3.2$ 'den  $1.9 \pm 1.5$ 'e düşmüştür ( $p<0.001$ ). Diğer çalışmalarında da semptom ve kozmetik skorlar için benzer sonuçlar elde edilmiştir. PTMC için RFA yapılan hastalarda da HRQOL değerlendiren birkaç çalışma vardır. Genel olarak bu çalışmalar RFA'nın cerrahiden daha iyi bir QOL sağladığını göstermiştir.

### Mikrodalga ablasyon

PTMC'li 92 hasta içeren 42 aylık takip çalışmasında MWA yapılanlarda QOL cerrahiye göre daha iyi saptanmıştır.

## TEMĐ Önerileri

- Ablasyon işlemi öncesinde nodülüün benign olduğu İnce İğne Aspirasyonu(FNA) ya da Kor İgne Biyopsisi(CNB) ile gösterilmelidir. AFTN, spongioform veya pür kistik nodüllerde bir benign sonuç yeterli olabiliken, diğer tüm nodüllerde en az iki kez konfirmasyon gereklidir.
- Basit aspirasyon ile tedavi edilemeyen pür kistik ya da çoğunluğu kistik benign nodüllerin birinci seçenek tedavisi Perkutan Etanol Enjeksiyonu'dur.
- Perkutan Etanol Enjeksiyonu miks solid/kistik nodüllerde ve solid nodüllerde önerilmemektedir.
- Kompresif ve/veya kozmetik semptomları olan ve cerrahi istemeyen benign tiroid nodüllü hastalarda, Termal Ablasyon(TA) tedavileri cerrahiye birinci seçenek alternatif olarak kullanılabilir.
- Asemptomatik lezyonlarda Termal Ablasyon tedavileri önerilmemektedir.
- Hastalar işlem öncesinde ablasyon tedavi seçenekleri, potansiyel etkinlikleri ve yan etkileri, tedavi alternatifleri ve tedavinin gerekliliği konusunda sözlü ve yazılı olarak dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir.
- Termal Ablasyon işlemi öncesi tiroid ve vokal kord fonksiyonları, komorbiditeler ve Termal Ablasyon tedavisine kontrendikasyonlar değerlendirilmelidir; ses kısıklığı olan, boyun ameliyatı geçirmiş veya kritik yapılara yakın nodüller olan hastalarda laringoskopı önerilir.
- Büyük AFTN'lı hastalarda, tiroid fonksiyonlarının normalleşme olasılığı düşük olduğundan ilk seçenek tedavi olarak Termal Ablasyon önerilmemektedir, yalnızca RAI veya cerrahi istemeyen ya da tedaviye uygun olmayan hastalarda düşünülebilir.
- Perinodüler tiroid dokusu az baskılanmış olan küçük AFTN'lı genç hastalarda, tiroid fonksiyonlarının normalleşme ihtimali yüksek olduğundan Termal Ablasyon düşünülebilir.
- Termal Ablasyon tedavileri, cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiyi veya aktif izlemi reddeden düşük riskli PTMC hastalarının tedavisinde düşünülebilir.
- Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiyi veya aktif izlemi reddeden, rekürren PTC'li hastalarda Termal Ablasyon tedavileri düşünülebilir.

**FNA:** İnce igne aspirasyonu, **CNB:** Kor igne biyopsisi, **AFTN:** Otonom fonksiyone tiroid nodülü, **PEI:** Perkutan etanol enjeksiyonu, **TA:**Termal ablasyon, **PTMC:** Papiller tiroid mikrokanseri, **PTC:** Papiller tiroid kanseri

## Kaynaklar

1. S.Y. Hahn, J.H. Shin, D.G. Na, E.J. Ha, H.S. Ahn, H.K. Lim, J.H. Lee, J.S. Park, J.H. Kim, J.Y. Sung, J.H. Lee, J.H. Baek, J.H. Yoon, J.S. Sim, K.H. Lee, S.M. Baek, S.L. Jung, Y.K. Kim, Y.J. Choi, R. Korean Society of Thyroid, R. Korean Society of, Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology, Korean J Radiol 20(4) (2019) 609-620.
2. J.H. Kim, J.H. Baek, H.K. Lim, H.S. Ahn, S.M. Baek, Y.J. Choi, S.R. Chung, E.J. Ha, S.Y. Hahn, S.L. Jung, D.S. Kim, S.J. Kim, Y.K. Kim, C.Y. Lee, J.H. Lee, K.H. Lee, Y.H. Lee, J.S. Park, H. Park, J.H. Shin, C.H. Suh, J.Y. Sung, J.S. Sim, I. Youn, M. Choi, D.G. Na, R. Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid, R. Korean Society of, 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology, Korean J Radiol 19(4) (2018) 632-655.
3. E. Papini, H. Monpeyssen, A. Frasoldati, L. Hegedus, 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules, Eur Thyroid J 9(4) (2020) 172-185.
4. E. Papini, C.M. Pacella, L.A. Solbiati, G. Achille, D. Barbaro, S. Bernardi, V. Cantisani, R. Cesareo, A. Chiti, L. Cozzaglio, A. Crescenzi, F. De Cobelli, M. Deandrea, L. Fugazzola, G. Gambelunghe, R. Garberoglio, G. Giugliano, L. Luzi, R. Negro, L. Persani, B. Raggiunti, F. Sardanelli, E. Seregni, M. Sollini, S. Spiezia, F. Stacul, D. Van Doorne, L.M. Sconfienza, G. Mauri, Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group, Int J Hyperthermia 36(1) (2019) 376-382.

5. H. Dobnig, W. Zechmann, M. Hermann, M. Lehner, D. Heute, S. Mirzaei, A. Gessl, V. Stepan, G. Hofle, P. Riss, A. Simon, Radiofrequency ablation of thyroid nodules: “Good Clinical Practice Recommendations” for Austria : An interdisciplinary statement from the following professional associations: Austrian Thyroid Association (OSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (OGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH), Wien Med Wochenschr 170(1-2) (2020) 6-14.
6. R. Garberoglio, C. Aliberti, M. Appetecchia, M. Attard, G. Bocuzzi, F. Boraso, G. Borretta, G. Caruso, M. Deandrea, M. Freddi, G. Gallone, G. Gandini, G. Gasparri, C. Gazzera, E. Ghigo, M. Grossi, P. Limone, M. Maccario, L. Mansi, A. Mormile, P.G. Nasi, F. Orlandi, D. Pacchioni, C.M. Pacella, N. Palestini, E. Papini, M.R. Pelizzo, A. Piotto, T. Rago, F. Riganti, L. Rosato, R. Rossetto, A. Scarmozzino, S. Spiezio, O. Testori, R. Valcavi, A. Veltri, P. Vitti, M. Zingrillo, Radiofrequency ablation for thyroid nodules: which indications? The first Italian opinion statement, J Ultrasound 18(4) (2015) 423-30.
7. B.R. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible, G.M. Doherty, S.J. Mandel, Y.E. Nikiforov, F. Pacini, G.W. Randolph, A.M. Sawka, M. Schlumberger, K.G. Schuff, S.I. Sherman, J.A. Sosa, D.L. Steward, R.M. Tuttle, L. Wartofsky, 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 26(1) (2016) 1-133.
8. F.N. Bennedbæk, L. Hegedus, Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections, Thyroid 9(3) (1999) 225-33.
9. R. Guglielmi, C.M. Pacella, A. Bianchini, G. Bizzarri, R. Rinaldi, F.M. Graziano, L. Petrucci, V. Toscano, E. Palma, M. Poggi, E. Papini, Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy, Thyroid 14(2) (2004) 125-31.
10. M.C. Ferreira, C. Piaia, A.C. Cadore, Percutaneous ethanol injection versus conservative treatment for benign cystic and mixed thyroid nodules, Arch Endocrinol Metab 60(3) (2016) 211-6.
11. M. Deandrea, P. Trimboli, A. Creanza, F. Garino, A. Mormile, S. Bertolino, R. Garberoglio, P.P. Limone, M. Zingrillo, Long-term follow-up of cystic thyroid nodules treated with percutaneous ethanol injection (PEI) using two different approaches, Eur J Endocrinol 183(5) (2020) 489-495.
12. N.M. Iniguez-Ariza, R.A. Lee, N.M. Singh-Ospina, M.N. Stan, M.R. Castro, Ethanol Ablation for the Treatment of Cystic and Predominantly Cystic Thyroid Nodules, Mayo Clin Proc 93(8) (2018) 1009-1017.
13. C.L. Perez, T.M. Fighera, F. Miasaki, C.O. Mesa Junior, G.J. Paz Filho, H. Graf, G.A. Carvalho, Evaluation of percutaneous ethanol injections in benign thyroid nodules, Arq Bras Endocrinol Metabol 58(9) (2014) 912-7.
14. I.D. Hay, R.A. Lee, S. Kaggal, J.C. Morris, M.N. Stan, M.R. Castro, V. Fatourechi, G.B. Thompson, J.W. Charboneau, C.C. Reading, Long-Term Results of Treating With Ethanol Ablation 15 Adult Patients With cT1aN0 Papillary Thyroid Microcarcinoma, J Endocr Soc 4(11) (2020) bva135.
15. B.D. Lewis, I.D. Hay, J.W. Charboneau, B. McIver, C.C. Reading, J.R. Goellner, Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma, AJR Am J Roentgenol 178(3) (2002) 699-704.
16. C.Y. Lim, J.S. Yun, J. Lee, K.H. Nam, W.Y. Chung, C.S. Park, Percutaneous ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid carcinoma, Thyroid 17(4) (2007) 347-50.
17. A. Heilo, E. Sigstad, K.H. Fagerlid, O.I. Håskjold, K.K. Groholt, A. Berner, T. Bjøro, L.H. Jørgensen, Efficacy of Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection Treatment in Patients with a Limited Number of Metastatic Cervical Lymph Nodes from Papillary Thyroid Carcinoma, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 96(9) (2011) 2750-2755.
18. B.M. Kim, M.J. Kim, E.-K. Kim, S.I. Park, C.S. Park, W.Y. Chung, Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection, European Radiology 18(4) (2008) 835-842.
19. S.Y. Kim, S.-M. Kim, H. Chang, B.-W. Kim, C.Y. Lim, Y.S. Lee, H.-S. Chang, C.S. Park, Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid cancer, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 274(9) (2017) 3497-3501.
20. I.D. Hay, R.A. Lee, C. Davidge-Pitts, C.C. Reading, J.W. Charboneau, Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected “recurrent” neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVa papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy, Surgery 154(6) (2013) 1448-54; discussion 1454-5.
21. Horner’s Syndrome as a Complication of Percutaneous Ethanol Treatment of Thyroid Nodule, Thyroid 21(3) (2011) 327-328.

22. B. Cakir, Ultrasound Guided Therapeutic Applications in Nodular Thyroid Diseases: Percutaneous Ethanol Injection, Percutaneous Laser Thermal Ablation, Radiofrequency Ablation, High-Intensity Focused Ultrasound; Therapeutic Indications, Different Techniques, Possible Adverse Events and Complications, Short and Long Term Outcomes, *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 1(3) (2008) 36-53.
23. H.S. Park, Y. Yim, J.H. Baek, Y.J. Choi, Y.K. Shong, J.H. Lee, Ethanol ablation as a treatment strategy for benign cystic thyroid nodules: a comparison of the ethanol retention and aspiration techniques, *Ultrasonography* 38(2) (2019) 166-171.
24. A. Ozderya, K. Aydin, N. Gokkaya, S. Temizkan, Percutaneous Ethanol Injection for Benign Cystic and Mixed Thyroid Nodules, *Endocr Pract* 24(6) (2018) 548-555.
25. M. Deandrea, F. Garino, M. Alberto, R. Garberoglio, R. Rossetto, N. Bonelli, S. Spiezzi, M. De Santis, S. Monti, M.G. Deiana, T. Vincenzo, C. Cugini, G. El Dalati, P.P. Limone, Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules according to different ultrasound features: an Italian multicentre prospective study, *Eur J Endocrinol* 180(1) (2019) 79-87.
26. O. Hamidi, M.R. Callstrom, R.A. Lee, D. Dean, M.R. Castro, J.C. Morris, M.N. Stan, Outcomes of Radiofrequency Ablation Therapy for Large Benign Thyroid Nodules: A Mayo Clinic Case Series, *Mayo Clinic Proceedings* 93(8) (2018) 1018-1025.
27. S.L. Jung, J.H. Baek, J.H. Lee, Y.K. Shong, J.Y. Sung, K.S. Kim, D. Lee, J.-h. Kim, S.M. Baek, J.S. Sim, D.G. Na, Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study, *Korean J Radiol* 19(1) (2018) 167-174.
28. A.W. Park, J. Hwan Baek, Radiofrequency Ablation Therapy for Large Benign Thyroid Nodules, *Mayo Clinic Proceedings* 93(9) (2018) 1327-1328.
29. W.K. Jeong, J.H. Baek, H. Rhim, Y.S. Kim, M.S. Kwak, H.J. Jeong, D. Lee, Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients, *European Radiology* 18(6) (2008) 1244-1250.
30. S.L. Jung, J.H. Baek, J.H. Lee, Y.K. Shong, J.Y. Sung, K.S. Kim, D. Lee, J.H. Kim, S.M. Baek, J.S. Sim, D.G. Na, Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study, *Korean J Radiol* 19(1) (2018) 167-174.
31. H.K. Lim, S.J. Cho, J.H. Baek, K.D. Lee, C.W. Son, J.M. Son, S.M. Baek, US-Guided Radiofrequency Ablation for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Efficacy and Safety in a Large Population, *Korean J Radiol* 20(12) (2019) 1653-1661.
32. K.D. Kohlhase, Y. Korkusuz, D. Gröner, C. Erbelding, C. Happel, W. Luboldt, F. Grünwald, Bipolar radiofrequency ablation of benign thyroid nodules using a multiple overlapping shot technique in a 3-month follow-up, *International Journal of Hyperthermia* 32(5) (2016) 511-516.
33. S.N. Goldberg, M. Ahmed, G.S. Gazelle, J.B. Kruskal, J.C. Huertas, E.F. Halpern, B.S. Oliver, R.E. Lenkinski, Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study, *Radiology* 219(1) (2001) 157-65.
34. E.A. Chen, Z. Neeman, F.T. Lee, A. Kam, B. Wood, Thermal Protection with 5% Dextrose Solution Blanket During Radiofrequency Ablation, *CardioVascular and Interventional Radiology* 29(6) (2006) 1093-1096.
35. Q. Zhao, G. Tian, D. Kong, T. Jiang, Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers, *Journal of Endocrinological Investigation* 39(8) (2016) 909-916.
36. R. Garberoglio, C. Aliberti, M. Appeteccchia, M. Attard, G. Bocuzzi, F. Boraso, G. Borretta, G. Caruso, M. Deandrea, M. Freddi, G. Gallone, G. Gandini, G. Gasparri, C. Gazzera, E. Ghigo, M. Grosso, P. Limone, M. Maccario, L. Mansi, A. Mormile, P.G. Nasi, F. Orlandi, D. Pacchioni, C.M. Pacella, N. Palestini, E. Papini, M.R. Pelizzo, A. Piotto, T. Rago, F. Riganti, L. Rosato, R. Rossetto, A. Scarmozzino, S. Spiezzi, O. Testori, R. Valcavi, A. Veltri, P. Vitti, M. Zingrillo, Radiofrequency ablation for thyroid nodules: which indications? The first Italian opinion statement, *Journal of Ultrasound* 18(4) (2015) 423-430.
37. Radiofrequency Ablation for Autonomously Functioning Thyroid Nodules: A Multicenter Study, *Thyroid* 25(1) (2015) 112-117.
38. S. Jasim, K.N. Patel, G. Randolph, S. Adams, R. Cesareo, E. Condon, T. Henrichsen, M. Itani, M. Papaleontiou, L. Rangel, J. Schmitz, M.N. Stan, American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review: The Clinical Utility of Minimally Invasive Interventional Procedures in the Management of Benign and Malignant Thyroid Lesions, *Endocr Pract* 28(4) (2022) 433-448.
39. Five-Year Results of Radiofrequency and Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Multicenter Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group, *Thyroid* 30(12) (2020) 1759-1770.

40. L.A. Orloff, J.E. Noel, B.C. Stack, Jr., M.D. Russell, P. Angelos, J.H. Baek, K.T. Brumund, F.Y. Chiang, M.B. Cunnane, L. Davies, A. Frasoldati, A.Y. Feng, L. Hegedus, A.J. Iwata, E. Kandil, J. Kuo, C. Lombardi, M. Lupo, A.L. Maia, B. McIver, D.G. Na, R. Novizio, E. Papini, K.N. Patel, L. Rangel, J.O. Russell, J. Shin, M. Shindo, D.C. Shonka, Jr., A.S. Karcioğlu, C. Sinclair, M. Singer, S. Spiezja, J.H. Steck, D. Steward, K. Tae, N. Tolley, R. Valcavi, R.P. Tufano, R.M. Turtle, E. Volpi, C.W. Wu, A.H. Abdelhamid Ahmed, G.W. Randolph, Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association, Head Neck 44(3) (2022) 633-660.
41. H. Gharib, E. Papini, J.R. Garber, D.S. Duick, R.M. Harrell, L. Hegedus, R. Paschke, R. Valcavi, P. Vitti, A.A.A.T.Fo.T. Nodules, American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update, Endocr Pract 22(5) (2016) 622-39.
42. I. Hussain, F. Zulfiqar, X. Li, S. Ahmad, J. Aljammal, Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules-Expanding Treatment Options in the United States, J Endocr Soc 5(8) (2021) bvab110.
43. H. Muhammad, A. Tehreem, J.O. Russell, R.P. Tufano, Radiofrequency Ablation and Autonomous Functioning Thyroid Nodules: Review of the Current Literature, Laryngoscope 132(4) (2022) 906-914.
44. Y. Ito, A. Miyauchi, H. Inoue, M. Fukushima, M. Kihara, T. Higashiyama, C. Tomoda, Y. Takamura, K. Kobayashi, A. Miya, An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients, World Journal of Surgery 34(1) (2009) 28.
45. D.G. Na, J.H. Lee, S.L. Jung, J.H. Kim, J.Y. Sung, J.H. Shin, E.K. Kim, J.H. Lee, D.W. Kim, J.S. Park, K.S. Kim, S.M. Baek, Y. Lee, S. Chong, J.S. Sim, J.Y. Huh, J.I. Bae, K.T. Kim, S.Y. Han, M.Y. Bae, Y.S. Kim, J.H. Baek, R. Korean Society of Thyroid, R. Korean Society of, Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations, Korean J Radiol 13(2) (2012) 117-25.
46. L. Yan, M. Zhang, Q. Song, Y. Luo, Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation Versus Thyroid Lobectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Propensity-Matched Cohort Study of 884 Patients, Thyroid 31(11) (2021) 1662-1672.
47. M. Ding, X. Tang, D. Cui, J. Chi, Y. Shi, T. Wang, B. Zhai, P. Li, Clinical outcomes of ultrasound-guided radiofrequency ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma, Clinical Radiology 74(9) (2019) 712-717.
48. Efficacy and Safety of Thermal Ablation Techniques for the Treatment of Primary Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, Thyroid 30(5) (2020) 720-731.
49. J.H. Kim, W.S. Yoo, Y.J. Park, D.J. Park, T.J. Yun, S.H. Choi, C.H. Sohn, K.E. Lee, M.W. Sung, Y.K. Youn, K.H. Kim, B.Y. Cho, Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm, Radiology 276(3) (2015) 909-18.
50. S.R. Chung, J.H. Baek, Y.J. Choi, J.H. Lee, Management strategy for nerve damage during radiofrequency ablation of thyroid nodules, Int J Hyperthermia 36(1) (2019) 204-210.
51. S.R. Chung, C.H. Suh, J.H. Baek, H.S. Park, Y.J. Choi, J.H. Lee, Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis, Int J Hyperthermia 33(8) (2017) 920-930.
52. S.R. Chung, J.H. Baek, J.Y. Sung, J.H. Ryu, S.L. Jung, Revisiting Rupture of Benign Thyroid Nodules after Radiofrequency Ablation: Various Types and Imaging Features, Endocrinol Metab (Seoul) 34(4) (2019) 415-421.
53. A. Ben Hamou, E. Ghanassia, S. Espiard, H. Abi Rached, A. Jannin, J.M. Correas, C. Do Cao, M. Kyheng, M.C. Vanhyghem, H. Monpeyssen, Safety and efficacy of thermal ablation (radiofrequency and laser): should we treat all types of thyroid nodules? (dagger), Int J Hyperthermia 36(1) (2019) 666-676.
54. B. Cakir, O. Topaloglu, K. Gul, T. Agac, C. Aydin, A. Dirikoc, M. Gumus, K. Yazicioglu, R.U. Ersoy, S. Ugras, Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up, J Endocrinol Invest 29(10) (2006) 876-84.
55. H. Dössing, F.N. Bennedbæk, L. Hegedüs, Interstitial Laser Photocoagulation (ILP) of Benign Cystic Thyroid Nodules—A Prospective Randomized Trial, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 98(7) (2013) E1213-E1217.

56. Percutaneous Laser Ablation of Cold Benign Thyroid Nodules: A 3-Year Follow-Up Study in 122 Patients, *Thyroid* 20(11) (2010) 1253-1261.
57. M.K. Shahrzad, Laser Thermal Ablation of Thyroid Benign Nodules, *Journal of Lasers in Medical Sciences* 6(4) (2015) 151-156.
58. B. Cakir, K. Gul, R. Ersoy, O. Topaloglu, B. Korukluoglu, Subcapsular hematoma complication during percutaneous laser ablation to a hypoactive benign solitary thyroid nodule, *Thyroid* 18(8) (2008) 917-8.
59. W. Zhou, Y. Chen, L. Zhang, X. Ni, S. Xu, W. Zhan, Percutaneous Microwave Ablation of Metastatic Lymph Nodes from Papillary Thyroid Carcinoma: Preliminary Results, *World Journal of Surgery* 43(4) (2019) 1029-1037.
60. R. Hoffmann, H. Rempp, L. Erhard, G. Blumenstock, P.L. Pereira, C.D. Claussen, S. Clasen, Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver, *Radiology* 268(1) (2013) 89-97.
61. B.-w. Zheng, J.-f. Wang, J.-x. Ju, T. Wu, G. Tong, J. Ren, Efficacy and safety of cooled and uncooled microwave ablation for the treatment of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis, *Endocrine* 62(2) (2018) 307-317.
62. W.W. Yue, L. Qi, D.D. Wang, S.J. Yu, X.J. Wang, H.X. Xu, S.R. Wang, US-guided Microwave Ablation of LowRisk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Longer-Term Results of a Prospective Study, *J Clin Endocrinol Metab* 105(6) (2020).
63. B.H. Lang, A.L.H. Wu, High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules a systematic review, *J Ther Ultrasound* 5 (2017) 11.
64. L. Giovannella, A. Piccardo, C. Pezzoli, F. Bini, R. Ricci, T. Ruberto, P. Trimboli, Comparison of high intensity focused ultrasound and radioiodine for treating toxic thyroid nodules, *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(2) (2018) 219-225.
65. B.H.H. Lang, Y.-C. Woo, K.W.-H. Chiu, Two-year efficacy of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules, *European Radiology* 29(1) (2019) 93-101.
66. Single-Session High-Intensity Focused Ultrasound Treatment in Large-Sized Benign Thyroid Nodules, *Thyroid* 27(5) (2017) 714-721.
67. S.-H. Guan, H. Wang, D.-K. Teng, Comparison of ultrasound-guided thermal ablation and conventional thyroidectomy for benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis, *International Journal of Hyperthermia* 37(1) (2020) 442-449.
68. H. Jin, W. Lin, L. Lu, M. Cui, Conventional thyroidectomy vs thyroid thermal ablation on postoperative quality of life and satisfaction for patients with benign thyroid nodules, *European Journal of Endocrinology* 184(1) (2021) 131-141.
69. R. Cervelli, S. Mazzeo, G. Boni, A. Bocuzzi, F. Bianchi, F. Brozzi, P. Santini, P. Vitti, R. Cioni, D. Caramella, Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: A retrospective study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 90(4) (2019) 608-616.
70. A. Mader, O.M. Mader, D. Gröner, Y. Korkusuz, S. Ahmad, F. Grünwald, W.T. Kranert, C. Happel, Minimally invasive local ablative therapies in combination with radioiodine therapy in benign thyroid disease: preparation, feasibility and efficiency preliminary results, *Int J Hyperthermia* 33(8) (2017) 895-904.
71. M. Chianelli, G. Bizzarri, V. Todino, I. Misicchi, A. Bianchini, F. Graziano, R. Guglielmi, C.M. Pacella, H. Gharib, E. Papini, Laser Ablation and 131-Iodine: A 24-Month Pilot Study of Combined Treatment for Large Toxic Nodular Goiter, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(7) (2014) E1283-E1286.
72. S. Bernardi, F. Giudici, R. Cesareo, G. Antonelli, M. Cavallaro, M. Deandrea, M. Giusti, A. Mormile, R. Negro, A. Palermo, E. Papini, V. Pasqualini, B. Raggiunti, D. Rossi, L.M. Sconfienza, L. Solbiati, S. Spiezia, D. Tina, L. Vera, F. Stacul, G. Mauri, Five-Year Results of Radiofrequency and Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Multicenter Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group, *Thyroid* 30(12) (2020) 1759-1770.
73. M. Tong, S. Li, Y. Li, Y. Li, Y. Feng, Y. Che, Efficacy and safety of radiofrequency, microwave and laser ablation for treating papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis, *Int J Hyperthermia* 36(1) (2019) 1278-1286.
74. Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation Versus Surgery for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Results of Over 5 Years' Follow-Up, *Thyroid* 30(3) (2020) 408-417.
75. J. Xiao, Y. Zhang, M. Zhang, Y. Lan, L. Yan, Y. Luo, J. Tang, Ultrasonography-guided radiofrequency ablation vs. surgery for the treatment of solitary T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma: A comparative study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 94(4) (2021) 684-691.
76. Y. Choi, S.L. Jung, J.S. Bae, S.H. Lee, C.K. Jung, J. Jang, N.Y. Shin, H.S. Choi, K.J. Ahn, B.S. Kim, Comparison of efficacy and complications between radiofrequency ablation and repeat surgery in the treatment of locally recurrent thyroid cancers: a single-center propensity score matching study, *Int J Hyperthermia* 36(1) (2019) 359-367.

77. H. Dobnig, W. Zechmann, M. Hermann, M. Lehner, D. Heute, S. Mirzaei, A. Gessl, V. Stepan, G. Höfle, P. Riss, A. Simon, Radiofrequency ablation of thyroid nodules: “Good Clinical Practice Recommendations” for Austria, *Wiener Medizinische Wochenschrift* 170(1) (2020) 6-14.
78. H. Dossing, F.N. Bennedbaek, L. Hegedus, Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules, *Eur J Endocrinol* 165(1) (2011) 123-8.
79. Image-Guided Thyroid Ablation: Proposal for Standardization of Terminology and Reporting Criteria, *Thyroid* 29(5) (2019) 611-618.
80. J.S. Sim, J.H. Baek, Long-Term Outcomes Following Thermal Ablation of Benign Thyroid Nodules as an Alternative to Surgery: The Importance of Controlling Regrowth, *Endocrinol Metab* 34(2) (2019) 117-123.
81. S.M. Ha, J.Y. Shin, J.H. Baek, D.E. Song, S.R. Chung, Y.J. Choi, J.H. Lee, Does Radiofrequency Ablation Induce Neoplastic Changes in Benign Thyroid Nodules: A Preliminary Study, *Endocrinol Metab* 34(2) (2019) 169-178.
82. B. Cakir, N.S. Ugras, K. Gul, R. Ersoy, B. Korukluoglu, Initial report of the results of percutaneous laser ablation of benign cold thyroid nodules: evaluation of histopathological changes after 2 years, *Endocr Pathol* 20(3) (2009) 170-6.
83. R. Valcavi, P. Tsammatopoulos, Health-Related Quality of Life After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Cold, Solid, Benign Thyroid Nodules: A 2-Year Follow-Up Study in 40 Patients, *Endocrine Practice* 21(8) (2015) 887-896.
84. J.L. Reverter, N. Alonso, M. Avila, A. Lucas, D. Mauricio, M. Puig-Domingo, Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts, *BMC Endocr Disord* 15 (2015) 73.
85. S. Bernardi, C. Dobrinja, A. Carere, F. Giudici, V. Calabro, F. Zanconati, N. de Manzini, B. Fabris, F. Stacul, Patient satisfaction after thyroid RFA versus surgery for benign thyroid nodules: a telephone survey, *International Journal of Hyperthermia* 35(1) (2018) 150-158.
86. W.W. Yue, S.R. Wang, X.L. Li, H.X. Xu, F. Lu, L.P. Sun, L.H. Guo, Y.P. He, D. Wang, Z.Q. Yin, Quality of Life and Cost-Effectiveness of Radiofrequency Ablation versus Open Surgery for Benign Thyroid Nodules: a retrospective cohort study, *Sci Rep* 6 (2016) 37838.
87. J. Li, Y. Liu, J. Liu, L. Qian, Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgery for papillary thyroid microcarcinoma, *International Journal of Hyperthermia* 34(5) (2018) 653-659.

## TİROID NEOPLAZİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022 yılında yayınladığı sınıflamada Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler için yeni öneriler getirmiştir. TEMD tiroid tümörleri için bu sınıflamanın kullanılmasını önermektedir (Tablo 15.1).

**Tablo 15.1.** Tiroid tümörleri sınıflaması

<p><b>Gelişimsel bozukluklar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiroglossal duktus kisti</li> <li>2. Diğer konjenital tiroid anormallilikleri</li> </ol> <p><b>Foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Benign tümörler</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tiroidin foliküler nodüler hastlığı</li> <li>b. Foliküler adenom</li> <li>c. Papiller yapı gösteren foliküler adenom</li> <li>d. Tiroidin onkositik adenomu</li> </ol> </li> <li><b>2. Düşük riskli neoplazmlar</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP)</li> <li>b. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri</li> <li>c. Hiyalinizasyon gösteren trabeküler tümör</li> </ol> </li> <li><b>3. Malign tümörler</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Foliküler tiroid karsinom (minimal invaziv, enkapsüle anjiyoinvaziv, yaygın invaziv)</li> <li>b. İnvaziv Enkapsüle Folikuler Variant Papiller Karsinomu (IEFVPTK) (minimal invazif, enkapsüle anjiyoinvazif, yaygın invazif)</li> <li>c. Papiller tiroid karsinom (infiltratif, foliküler, yüksek silendirik hücreli, kolumnar hücreli, hobnail, solid, difüz sklerozan, Warthin benzeri, onkositik)</li> <li>d. Onkositik karsinom (minimal invaziv, enkapsüle anjiyoinvaziv, yaygın invaziv)</li> <li>e. Foliküler yüksek dereceli karsinomlar           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferansiyel yüksek dereceli tiroid karsinomu</li> <li>- Az diferansiyel tiroid karsinomu</li> </ul> </li> <li>f. Anaplastik karsinom</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>Tiroid C-Hücre Kaynaklı Karsinom</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medüller tiroid karsinomu</li> </ol> <p><b>Miks Medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinolar</b></p> <p><b>Tiroidin tükrük bezi tipi karsinomları</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mukoepidermoid karsinom</li> <li>2. Tükrük bezi tipi sekretuvar karsinom</li> </ol> <p><b>Belirsiz histogenezli tiroid tümörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eosinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom</li> <li>2. Kribriform morular tiroid karsinomu</li> </ol> <p><b>Tiroid içinde timik tümörler</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Timomalar</li> <li>2. Timus benzeri elementleri olan iğsi epitelyal Tümör</li> <li>3. Timik karsinomlar</li> </ol> <p><b>Embriyonel tiroid tümörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiroblastoma</li> </ol>
---	--

Yeni sınıflamada; tiroid tümörlerinin biyolojik davranışlarının daha açık anlaşılabilmesi için, hücrelerin orijinini, patolojik özelliklerini ve moleküler sınıflamalarını dikkate alan birkaç yeni kategori yer almaktadır.

Foliküler hücre kaynaklı tümörler, tiroid neoplazmlarının çoğunluğunu oluşturur. Bu tümörler; benign, düşük riskli ve malign tümörler olarak üçe ayrılır. Benign tümörler; foliküler adenomlar, hiperfonksiyonel ve onkositik adenomlar gibi klinik öneme sahip varyantları kapsamaktadır.

Multinodüler guatrda sıklıkla görülen multifokal hiperplastik/neoplastik lezyonları tanımlamak için tiroidin foliküler nodüler hastalığı (FNH) teriminin kullanımı uygundur. FNH'de foliküler nodüller, nodüller hiperlazinin karakteristik histolojik bulgularına sahiptir ve neoplastik değildir. Bunlar genellikle hiperplastik ve nonklonal lezyonlar olarak kabul edilir. Bazı lezyonlar ise moleküler olarak klonaldır (yani neoplastik) ama morfolojik olarak adenoma benzerler.

Foliküler hücre kaynaklı düşük riskli neoplazmlar; papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazm (NIFTP)'nı, malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini ve hiyalinizasyon gösteren trabeküler tümörleri kapsamaktadır. Bu neoplazmlar belirsiz davranışlı olarak kabul edilir. Bu neoplazmların tanışsal histolojik kriterlerinde değişiklik yoktur.

Foliküler hücre kaynaklı malign tümörler moleküler profillerine ve agresifliklerine dayalı olarak gruplandırılmıştır. Yeni DSÖ sınıflaması ile paralel olarak papiller tiroid kanserde "variant" terimi yerine "alt tip" teriminin kullanılmasını TEMD olarak öneriyoruz. Birçok morfolojik alt tipleri olan papiller tiroid karsinom (PTK)'ları BRAF-tipi malignitelerdir. Diğer taraftan invaziv enkapsüle foliküler variant PTK (IEFPPTK) ve foliküler tiroid karsinomu RAS-tipi malignitelerdir. IEFPPTK ayrı antite olarak kabul edilmiştir ve yeni sınıflamaya göre PTK'nın alt tipi değildir.

PTK'da agresif histolojik alt tipler; yüksek silendirik hücreli (tall cell), kolumnar hücre ve hobnail alt tipleridir. Mikrokarsinomlar da agresif PTK alt tipleri barındırabilecekinden mutlaka mikrokarsinomların da alt tiplerinin belirlenmesi önemlidir.

Yüksek silendirik hücreli PTK'da tanımı için hücrenin boyunun genişliğinin en az üç katı olması, yoğun eosinofilik sitoplazmaya ve belirgin hücre membranlarına sahip olması zorunludur. Tümörün tall cell hücre alt tipi olarak tanımlanması için, o tümörde silendirik olarak nitelenen tümör hücrelerinin en az %30 oranında bulunması gerekmektedir. Diğer agresif alt tip olan hobnail alt tip tanımı için hücrelerin %30 ve daha fazla hobnail hücresi içermesi, solid alt tip için %50'den fazla solid trabeküler büyümeye patermi olması gerekmektedir. Diffüz sklerozan alt tip tanımı için dominant tümör olmaksızın unilateral veya bilateral %100 diffüz tutulumun olması gereklidir.

Hürthle hücre terimi tarihsel olarak yanlış isimlendirmiştir. Yeni DSÖ sınıflaması ile paralel biçimde TEMD olarak "Hürthle hücre" yerine "onkositik hücre" ifadesi önerilmektedir. Bu değişikliğin sonucu olarak, Hürthle hücreli adenom ve Hürthle hücreli karsinom sırasıyla onkositik adenom ve onkositik karsinom olarak isimlendirilmiştir. Onkositik karsinom; PTK'nın karakteristik nükleus özellikleri ve yüksek dereceli karsinom özellikleri (nekroz ve her 2 mm<sup>2</sup> başına ≥5 mitoz) olmayan, onkositik foliküler hücre kaynaklı neoplazmlarla uyumlu bazı özelliklere sahip ayrı antitedir.

Diferansiyel yüksek dereceli tiroid karsinomu ve az diferansiyel tiroid karsinomu, foliküler kaynaklı yüksek dereceli karsinomlar kapsamında yer almaktadır. Her ikisi de artmış mitotik aktivite

ve tümör nekrozuyla karakterizedir; ancak anaplastik histolojileri yoktur ve klinik olarak benzer davranış gösterirler. Yeni alt tip olan diferansiyel yüksek evre tiroid karsinomu her 2 mm<sup>2</sup> için ≥5 mitoz bulunmasını ve/veya tümör nekrozunu gerektirir. Az diferansiyel papiller tiroid karsinomun tanışal kriterleri ise değişmemiştir.

Anaplastik tiroid karsinomu diferansiyasyonu en az olan tiptir. Tiroidin skuamöz hücreli karsinomu da anaplastik karsinomun bir alt tipi olarak ele alınır. Skuamöz hücreli karsinom daha sıklıkla BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu oranı ve PAX8 immunopozitifliğine sahiptir.

Medüller tiroid kanseri (MTK) için yeni olarak kullanılmaya başlayan histolojik derecelendirme sistemi de mitotik sayı, tümör nekrozu ve Ki67 işaretleme indeksine dayalıdır. Yüksek dereceli MTK'ler üç özellikten en az birine sahip olmalıdır; mitotik sayının her 2 mm<sup>2</sup> başına ≥5 olması, tümör nekrozu ve/veya Ki67 proliferasyon indeksinin %≥5 olması.

Tiroide nadiren görülen bazı tümörler sitogeneze dayalı olarak yeni bölümler içinde yer alır. Mukoepidermoid karsinom ve tükrük bezi tipi sekretuar karsinom “tiroidin tükrük bezi tipi karsinom” olarak ayrı bir bölümde yer alır. DSÖ’nün 2022 sınıflamasında tiroid tümörlerinin diğer alt grubu belirsiz histogenezli tiroid tümörleri olarak belirlenmiştir. Bu grupta eosinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom ve kribroform morular tiroid karsinomu yer almaktadır. Bir diğer tiroid tümör sınıfı tiroidin timik tümörleridir. Timomalar, timik karsinomlar ve timus-benzeri elementli iğsi epitelyal tümörler bu grubu oluşturur. Kribroform-morular tiroid karsinomu PTK'nın bir alt tipi olarak sınıflanmamalıdır. Diğer bir tümör tipi ise sık karşılaşılmayan ve DICER1 mutasyonlarıyla ilişkili embriyonal tümör olan tiroblastomadır.

Özet olarak; yüksek dereceli kanserlerin, iyi diferansiyel foliküler hücre kaynaklı karsinomlar ve MTK'lardan ayrılmasına imkan veren derecelendirme sistemi önemli bir yeniliktir. Diferansiyel yüksek dereceli tiroid karsinomu, histopatolojik olarak daha ileri dönem olarak kabul edilir ve diğer iyi diferansiyel tiroid kanserlerine (PTK, FTK ve onkositik karsinoma) kıyasla radioaktif iyot tutma yatkınlığı daha azdır. Prognozu genel olarak az diferansiyel tiroid karsinomuna benzerdir. Yüksek dereceli MTK'lar ise olguların %25'inde görülür ve diğer MTK'lardan daha kötü prognoza sahiptir. Diferansiyel yüksek dereceli tiroid karsinomlu hastalar ve yüksek dereceli MTK'lı hastalar daha yoğun tedavi gerektirir, nüks açısından da daha yakından izlenmelidir.

Tiroid kanser cerrahisi sonrasında patolojik değerlendirme ve evreleme yapılmalıdır. Ancak, AJCC/TNM evreleme sistemi (Tablo 15.3 ve 4) mortalite riskini gösterdiğinde, beraberinde DTK nüks veya rekürens riskini belirlemekte 2015 ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılmasını önermektedir. Bu sınıflandırmanın etkin bir şekilde yapılabilmesi için operasyon patoloji raporunda aşağıdakiler belirtilmelidir;

- Tümör çapı ve histopatolojik alt tiplendirme
- Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon olup olmadığı
- Saptanan vasküler invazyon sayısı
- Ekstratiroidal invazyonun minimal (tümöre bitişik intratiroidal yumuşak doku veya sternotrioid kasa sadece mikroskopik olarak saptanabilir invazyon - T3 tümör) veya yaygın (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir invazyonu - T4a tümör) olduğu

- e) Cerrahi sınırlarda tümör varlığı
- f) İncelenen ve metastatik çıkan lenf nodu sayısı, bu lenf nodlarının büyüklüğü, lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı
- g) Tümörün lenf nodu kapsülüne dışına çıkıp çıkmadığı

**Tablo 15.2.** Diferansiyel Tiroid Kanserlerinde TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması - 2010

- T0 primer tümör bulgusu yok
- T1a tümör en büyük çapı ≤1 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
- T1b tümör en büyük çapı >1 cm ≤2 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
- T2 tümör en büyük çapı >2 cm ≤4 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
- T3 tümör en büyük çapı >4 cm ve tiroide sınırlı veya herhangi çapta bir tümör minimal ekstratiroidal uzanım mevcut (sternotiroïd kasa veya peritiroïdal yumuşak dokuya)
- T4a herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
- T4b herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fasiya invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
- N0 lenf nodu metastazı yok
- N1a seviye VI metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfian lenf nodları)
- N1b unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodu (seviye VII) metastazı
- M0 uzak metastaz yok
- M1 uzak metastaz var

**Tablo 15.3.** Diferansiyel tiroid kanserlerinde evreleme

Tanı esnasında hasta <45 yaş			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
Tanı esnasında hasta ≥45 yaş			
Evre I	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1a T1b T2 T3 T3	N1a N1a N1a N0 N1a	M0 M0 M0 M0 M0
Evre IVa	T1a T1b T2 T3 T4a T4a T4a	N1b N1b N1b N1b N0 N1a N1b	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
Evre IVb	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVc	T4b	Herhangi N	M1

## Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Cerrahi sonrası risk değerlendirmesi, прогнозu öngörme yanında cerrahi sonrasında radyoaktif iyot (RAI) tedavisine karar verme ve TSH supresyon düzeyini belirlemeye yol göstericidir. Evreleme ve histopatolojik alt tipe göre risk değerlendirmesinde TEMD, ATA kılavuzunu bilmemektedir (Tablo 15.4).

Graves hastalığı olanlarda tiroid kanseri seyrinin daha olumsuz olduğuna dair veri bulunmadından, Graves zemininde gelişmiş tiroid kanserlerinde yaklaşım diğerlerinden farklı değildir.

**Tablo 15.4.** Diferansiyel tiroid kanserlerinin risk sınıflaması

**Düşük riskli** (aşağıda yazılı tüm özellikler taşıyan PTK vakaları):

- Lokal veya uzak metastaz yok
- Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş
- Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
- Agresif histopatolojik alt tipte olmaması
- Eğer  $I^{131}$  tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk  $I^{131}$  tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok
- Vasküler invazyon yok
- Klinik N0 veya  $\leq 5$  patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı  $<0,2$  cm)
- Intratiroidal eFVPTK
- Kapsüler invazyonu olan ve  $<4$  vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiyel FTK
- İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonlu olanlar dahil

**Orta riskli** (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):

- Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya makroskopik invazyonunun olması
- RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
- Agresif histopatolojik alt tiplerde olması
- Vasküler invazyonu olan PTK
- Klinik N1 veya  $>5$  patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı  $<3$  cm
- Çok odaklı (multifokal) papiller mikrokarsinoma, ekstra tiroidal makroskopik uzunlu varlığı, BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu varlığı

**Yüksek riskli** (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):

- Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu
- İnkomplet tümör rezeksiyonu
- Uzak metastaz (M1)
- Uzak metastaz düşündürmen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği
- En büyük çapı  $\geq 3$  cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)
- Yaygın vasküler invazyonu olan ( $>4$  adet) foliküler tiroid kanseri

## Kaynaklar

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.
2. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. Endocr Pathol 2022;33:27-63.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159:676-90.

4. Yoo SK, Lee S, Kim SJ, Jee HG, Kim BA, Cho H, et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. *PLoS Genet* 2016;12:e1006239.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tu le RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
6. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P Dr, Doherty G, Mandel SJ, Morris JC 3rd, Nassar A, Pacini F, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Somerset H, Sosa JA, Steward DL, Wartofsky L, Williams MD. The ATA Guidelines on Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of eFVPTC without Invasion to NIFTP. *Thyroid* 2017;27:481-483.
7. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shah A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010;23:1191-200.
8. Kim TH, Lee M, Kwon AY, Choe JH, Kim JH, Kim JS, et al. Molecular genotyping of the non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2018;72:648-61.
9. Lee SR, Jung CK, Kim TE, Bae JS, Jung SL, Choi YJ, et al. Molecular genotyping of follicular variant of papillary thyroid carcinoma correlates with diagnostic category of fine-needle aspiration cytology: values of RAS mutation testing. *Thyroid* 2013;23:1416-22.
10. Jung CK, Kim Y, Jeon S, Jo K, Lee S, Bae JS. Clinical utility of EZH1 mutations in the diagnosis of follicular-patterned thyroid tumors. *Hum Pathol* 2018;81:9-17.
11. Jung CK, Bychkov A, Song DE, Kim JH, Zhu Y, Liu Z, et al. Molecular correlates and nuclear features of encapsulated follicular-patterned thyroid neoplasms. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36:123-33.
12. Hellgren LS, Stenman A, Paulsson JO, Hoog A, Larsson C, Zedenius J, et al. Prognostic utility of the Ki-67 labeling index in follicular thyroid tumors: a 20-year experience from a tertiary thyroid center. *Endocr Pathol* 2022;33:231-42.
13. Cree IA. From counting mitoses to Ki67 assessment: technical pitfalls in the new WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2022;33:3-5.
14. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: a validated grading system for medullary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40:96-104.
15. Chan Kwon Jung, Andrey Bychkov, Kennichi Kakudo. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach *Endocrinol Metab* 2022;37:703-718.718
16. Xu B, Reznik E, Tuttle RM, Knauf J, Fagin JA, Katabi N, et al. Outcome and molecular characteristics of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with oncocytic features. *Endocrine* 2019;64:97-108.
17. Xu B, Farhat N, Barletta JA, Hung YP, Biase D, Casadei GP, et al. Should subcentimeter non-invasive encapsulated, follicular variant of papillary thyroid carcinoma be included in the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features category? *Endocrine* 2018;59:143- 50.
18. Ito Y, Hirokawa M, Miyauchi A, Higashiyama T, Kihara M, Miya A. Prognostic significance of the proportion of tall cell components in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2017;41:742-7.
19. Wong KS, Chen TY, Higgins SE, Howitt BE, Lorch JH, Alexander EK, et al. A potential diagnostic pitfall for hobnail variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2020; 76:707-13.
20. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simoes M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol* 2020;31: 197-217. 30.
21. Cho J, Shin JH, Hahn SY, Oh YL. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: ultrasonographic and clinical differentiation between the indolent and aggressive types. *Korean J Radiol* 2018;19:1000-5.
22. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nose V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24:739-49.
23. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid* 2021;31:933-40.
24. Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology* 2022;80:322- 37.
25. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113:48- 56.
26. Agaimy A, Witkowski L, Stoehr R, Cuena JC, Gonzalez- Muller CA, Brutting A, et al. Malignant teratoid tumor of the thyroid gland: an aggressive primitive multiphenotypic malignancy showing organotypical elements and frequent DICER1 alterations-is the term "thyroblastoma" more appropriate? *Virchows Arch* 2020;477:787-98.

## TİROİD KANSERİ - TİROİDEKTOMİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid kanseri insidansı son yıllarda dünya çapında artmıştır. İnsidanstaki bu artış, nispeten küçük ( $<1$  cm) Papiller tiroid karsinomu (PTK) tanılarındaki büyük artışın bir sonucudur. Tiroid kanserlerinin çoğunda %90'ı aşan genel sağkalım oranları vardır, ancak, tekrarlama riskinin %35 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nükslerin çoğu, tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde olur ve bu nedenle, gerçek nüks değil, kalıcı hastalığın devamı olabilir. Tiroid kanseri için tekrar ameliyatların çögünün önlenebilir olduğu ve yetersiz preoperatif görüntülemenin sıklıkla eksik ilk cerrahının temel nedeni olduğu bilinmektedir. Primer tiroid karsinomu, bölgesel veya uzak metastazı olmayan küçük, unifokal, intratiroidal bir karsinom ise önerilen tedavi şekli lobektomidir. Buna rağmen genel olarak hastaların üçte ikisi total tiroidektomiye, üçte biri lobektomiye gitmektedir. Bu nedenle, primer tümör, multifokalite, bilateralite, santral ve lateral lenf nodu metastazını değerlendirmek için kapsamlı ve doğru preoperatif görüntüleme, uygun cerrahiyi belirlemek için çok önemlidir. Ultrason, tiroid nodülleri, şüpheli veya bilinen diferansiyel tiroid kanseri olan hastalar için, önerilen ilk görüntüleme yöntemidir.

### Tiroid Kanserinin Operasyon Öncesi Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Bilinen veya şüphelenilen tiroid kanseri hastalarında preoperatif sonografik görüntülemenin amaçları; primer tümörü değerlendirmek, santral ve lateral boyundaki patolojik lenf nodlarını belirlemektir. Primer tümör boyut, yer, sınırlarının netliği, multifokalite ve lokal invazyon açısından değerlendirilmelidir. Rekürren laringeal sinirin yakınında posteromedial yerleşimli bir lezyonun bulunması hasta danışmanlığını, preoperatif değerlendirmeyi ve cerrahi stratejiyi etkileyebilir. Ayrıca ek tümör odakları açısından da değerlendirilmelidir, çünkü kontralateral odaklar, kontralateral lenf nodları için klinik şüphe uyandırabilir.

Ultrasonun patolojik lenf nodlarını tespit etmedeki duyarlılığı santral boyun için %25 ile %60, lateral boyun için ise %70 ile %95 arasında değişmektedir. Ultrasonun, PTK'nın metastaz yaptığı lenf nodlarını tespit etmedeki özgüllüğü, santral ve lateral boyunda %80 ile %95 arasında değişmektedir. Büyümüş lenf nodları, benign bir reaktif süreci veya maligniteyi işaret edebilir. Benign lenf nodları tipik olarak ovaldır; hiperekoik bir merkezi şerit vardır ve lenf nodunun merkezinde vaskülerite mevcuttur. Hilus kaybının, tümör invazyonu sonucu lenfatik akışın kesilmesiyle oluştuğu düşünülür. Bununla birlikte, benign bir lenf nodunda hilus, ultrason ile her zaman kolayca görülemeyebilir, hilus eksikliğinin, kanserin varlığını tahmin etmedeki özgüllüğü, yalnızca %29 olarak bildirilmiştir. Maksimum tümör çapı 1 cm'den büyük olan lenf nodlarının geleneksel olarak maligniteyi barındırma olasılığının daha yüksek olduğu düşünülse de, pek çok benign veya reaktif lenf nodu, bu boyutu aşarken, fusiform şeklinde kalma yönünde güclü bir eğilime sahiptir. Tiroid kanserinde lenf nodlarının ultrason ve histolojik bulgularını eşlestiren

bir çalışmada, >1 cm lenf nodu boyutu malignite için yalnızca %68 duyarlılık ve %75 özgüllük ile ilişkilendirilmiştir. Metastatik tutulum değerlendirilirken, önemli olan bir diğer faktör lenf nodu yerleşimidir. Tiroid kanserine bağlı servikal metastazlar en yaygın olarak ipsilateral seviye 6'da (prevalans %50-70), ardından ipsilateral seviye 2, 3 ve 4'te bulunur (prevalans %30-45). PTK metastazlarının genellikle ipsilateral seviye 6'da başlayan ve daha sonra lateral olarak seviye 3 ve 4'e ve daha az sıklıkla seviye 2'ye ilerlediğine dair bazı kanıtlar mevcuttur.

Malign lenf nodları, yuvarlak olma eğilimindedir. Lenf nodunun en kısa çapı, metastatik tutulum olasılığını tahmin etmek için ölçülebilir. Malignite içeren lenf nodlarının en kısa çapı  $>0,5$  cm'dir. Ancak, bu kriterin özgüllüğü (%96), duyarlılığından (%61) üstünür. Mikrokalsifikasyonlar oldukça spesifik bir bulgudur; PTK'sı olduğu bilinen veya şüphelenilen bir hastada mikrokalsifikasyon içeren bir lenf nodunun, aksi ispatlanana kadar malignite açısından pozitif olduğu varsayılmalıdır. Benign lenf nodları, genellikle üniform olarak hipoekoiktir. Malign lenf nodları hiperekoik olabilir ve hatta kistik değişiklikler sergileyebilir. Kistik lenf nodları artmış tümör agresifliği ile ilişkili olabilir, çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir. Tipik olarak, kistik metastazlar primer odakların ipsilateralinde meydana gelir, seviye 3 ve 4 lenf nodlarını içerir. Lenf nodu içinde tümör tutulumu arttıkça periferde vasküler akım dikkat çeker. Tümör tutulumu belirginleşince lenf nodu boyunca düzensiz bir akış görülebilir. Periferik hipervaskülarite varlığının, metastatik tiroid kanserinden etkilenen servikal lenf nodlarının saptanmasında en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu rapor edilmiştir.

## Servikal Lenf Nodlarının Ultrason Kılavuzluğunda İnce İğne Aspirasyonu

Sonografik olarak şüpheli bir lenf nodunun değerlendirilmesinde ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon önemli bir tanı yöntemidir. Örneğin doğruluğunu sağlamak için iğne ucunun hedef lenf nodu içinde biyopsi sırasında görüntülenmesi gereklidir. Lenf nodunun tamamı sonografik olarak patolojik ise iğne ucunu lenf nodu boyunca hareket ettirerek örnek elde edilebilir. Bununla birlikte, lenf nodu bir miktar normal yapıyı koruyorsa ve sonografik olarak sadece periferi şüpheliyse, iğne ucu lenf nodunun şüpheli bileşenine yönlendirilmelidir. Son olarak lenf nodu kısmen kistik ve kısmen solid ise hücre elde etmek için iğne ucu sitoloji değerlendirilmesi için solid vasküler kısma hedeflenmelidir.

Sitoloji analizine ek olarak, ince iğne aspirasyon yıkamasından elde edilen tiroglobulin (Tg) ölçümünün, ince iğne aspirasyon sitolojisinin duyarlığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Tg yıkama, kistik lenf nodları için özellikle önemlidir, burada sitoloji yalnızca epitel hücreleri olmayan makrofajları ortaya çıkarabilir ve tanı, aspire edilen lenf nodu sıvısının Tg yıkaması ile koyulabilir. Aynı şekilde, medüller tiroid karsinomlarında kalsitonin yıkama, metastatik lenf nodlarının teşhis için önemli olabilir.

## Primer Tümörün ve Lenf Nodunun Kesitsel Görüntüleme ile Değerlendirilmesi

Bilgisayar Tomografisi (BT) ve manyetik rezonsans görüntüleme (MRG), tekrarlanabilir ve nispeten kullanıcılardan bağımsız aksial görüntüleme sağlar. Ses değişikliği, yutma güçlüğü, solunum güçlüğü, hızlı tümör büyümesi, ses teli felci ve hava yoluna kitlesel fiksasyon gibi semptomlar

lokal olarak invaziv bir primer tümörü düşündürür ve ameliyat öncesi aksiyal tarama gerekebilir. BT bulguları, cerrahi öncesinde sternotomi ve/veya trakeal rezeksiyon/rekonstrüksiyon ihtiyacını belirleyerek cerrahi seçenekleri etkileyebilir. Kontrastlı boyun BT, agresif lokal invazyon gösteren tümörlerde, laringeal, trakeal ve/veya özofagus tutulumunun derecesini belirlemeye yararlıdır.

PTK'da, lenf nodu metastazlarının prognostik önemini vurgulayan yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, pozitif nodların büyütüğü ve sayısının, ekstranodal tümör yayılmış için bağımsız bir göstergesi olduğu gösterildi. Büyük nodüller ( $>3$  cm) genellikle çevredeki damarlara ve/veya kaslara ekstrakapsüler uzanım gösterir, bu en iyi aksiyal tarama ile tanımlanır. Preoperatif lenf nodu değerlendirilmesinde BT ile ultrason kombinasyonunun, tek modaliteden daha üstün olduğunu gösteren sınırlı veri vardır. Bu çalışmalar, kombine görüntülemenin duyarlılığı %15'lik bir kazanç sağladığını ve buna eşlik eden özgürlükte %5-10'luk bir kayıp sağladığını bildirmiştir. Geniş lenf nodu metastazı olan hastalar, mediasten, infraklaviküler, retrofarengeal ve parafaringeal bölgeler gibi tipik seviyelerin ötesinde, ultrasonla tam olarak değerlendirilmesi zor olan nodal bölgelerin tutulumu ile başvurabilirler. Ultrasonda 4. ve 6. seviyelerin aşağı yönlerinde belirgin adenopati bulunan hastalar, sırasıyla derin trakeozofageal oluğu ve infraklaviküler boşluğu değerlendirmek için alt boyun/üst toraks kesitsel görüntülemesinden yararlanabilir. Elde edilecek bilgi transservikal yaklaşımıyla hastalığa tam olarak ulaşamadığı durumlarda cerrahi planlamayı değiştirebilir.

IV kontrast madde kullanımı ile yapılan kesitsel görüntülemelerde; iyot, çoğu hastada genellikle 4-8 hafta içinde temizlenir. IV kontrasttan kaynaklanan iyot yükünün RAI tedavisinde gecikmeye neden olmasıyla ilgili endişeler olabilmektedir. Ancak bazı hasta gruplarında preoperatif dönemde cerrahi yaklaşımı değiştirebileceğinden dolayı, bu gecikme kar zarar dengesi düşünülerek göz ardi edilebilir. Endişe olduğunda, idrar iyot/kreatinin oranı ölçülebilir.

MRG, ultrason görüntüleme ve BT'den daha düşük tanışal doğruluğa sahip gibi görünmekte ve hava yolu invazyonunun gerçek derinliğini daha abartılı gösterebilmektedir. Ancak, özofageal invazyon şüphesi varsa MRG yararlı olabilir. MRG, özofageal invazyonun tespiti için %80 duyarlılığı ve %94 özgürlüğe sahiptir.

## Fonksiyonel Görüntüleme

Çoğu tiroid kanserinin yavaş büyümeye hızı göz önüne alındığında, tiroid kanseri için ilk ameliyatın önce pozitron emisyon tomografisi (PET) veya PET-BT kullanılması önerilmemektedir. PET diferansiyel tiroid kanserinin nüksetmesini saptamak için geniş çapta kabul görmüş bir görüntüleme yöntemidir. PET tek başına tekrarlayan lezyonların spesifik anatomik lokalizasyonunu sağlamaz. Eş zamanlı PET-BT, tekrarlayan tiroid kanseri ve uzak metastazların metabolik olarak aktif bölgelerinin gelişmiş anatomik lokalizasyonuna izin vererek, tanışal veya terapötik amaçlar için cerrahi eksizyonu kolaylaştırır. Yakın tarihli bir yayında PET-BT, tekrarlayan diferansiyel tiroid kanserinin saptanmasında %81 duyarlılık, %89 özgürlük, %95 pozitif prediktivite ve %65 negatif prediktivite göstermiştir. PET-BT'den elde edilen bilgiler hastaların %28,2'sinde tedaviyi değiştirmiş ve hastaların %21'inde ek cerrahiye rehberlik etmiştir. PET-BT'nin ek bir yararı, tespit edilemeyen uzak metastatik hastalığı saptama yeteneğidir. Bu nedenle, PET-BT'nin uzak metastatik hastalığı tespit etme yeteneği, yeterli tedavi yapılamamış hastalarda takip ve tedaviye rehberlik edebilir ve palyatif tedavilere yardımcı olabilir.

## Operasyon Öncesi Ultrason Bulgularını Etkileyen Klinik Faktörler

Diffüz tiroid hastalığının (DTH) bilinen ultrason özellikleri arasında azalmış veya artmış parankimal ekojenite, mikronodüllerite ve dağınık kalsifikasyonlar bulunur. Ultrason sırasında bulunan DTH'nın heterojen ekojenitesi ve mikronodülleritesi, özellikle multifokalitenin saptanması açısından, preoperatif ultrason bulgularının tanısal performansını etkileyebilir. DTH, lenf nodu metastazını tahmin etmedeki doğruluğu da etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada, alta yatan DTH ile ilişkili servikal lenfadenopatinin yanlış lenf nodu evrelemesine yol açabildiği görülmüştür. Choi ve ark. N0 evreleme için ultrason doğruluğunun, DTH'si olan hastalarda (%48.8), DTH'si olmayan hastalara (%70.2) göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır; ancak, N1 için anlamlı bir fark görülmemiştir. Son raporlar, PTK'lı hastalarda yüksek vücut kitle indeksinin daha ileri bir TNM evresi ve başvuru sırasında daha agresif patolojik bulgular ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, (Choi ve ark.,) preoperatif ultrason evrelemesinin, obez hastalarda santral lenf nodu metastazını saptamada obez olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bir negatif prediktif değer ve doğruluk gösterdiği bildirilmiştir (53.1% vs. 71.7%).

## Operasyon Öncesi Ses Değerlendirmesi

Tiroïd ameliyatı planlanan tüm hastalara ameliyat öncesi fiziksel muayenelerinin bir parçası olarak ameliyat öncesi ses değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, hastanın ses değişikliklerine ilişkin anamnez ve doktorun ses değerlendirmesini içermelidir.

Ameliyat öncesi değerlendirme, perioperatif beklenmeleri belirlemek için gerekli bir temel referans sağlar. Ayrıca, ameliyat öncesi ses değerlendirmesi, ameliyatın kapsamının planlanması ve perioperatif hava yolu yönetiminde önemli olan ameliyat öncesi ses teli felci veya parezisini belirlemeye uyarıcı olabilir.

## Kalsitonin Ölçümü

Tiroïd nodüllü hastalarda serum kalsitoninin rutin ölçümü için konusunda net uzlaşı önerisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yüksek kalsitonin düzeyinin tanısal veya cerrahi yaklaşımı değiştirebileceği hasta alt gruplarında (total tiroidektomiden daha az cerrahi düşünülen hastalar, şüpheli ve/veya belirsiz sitolojisi olan hastalar, tekrarlayan yetersiz biyopsiler ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanının net olmadığı durumlar) preoperatif dönemde kalsitonin ölçümü yararlı olabilmektedir.

Bu nedenle tiroid kanser cerrahisi öncesi serum kalsitonin düzeyi ölçümünün (gerektiğinde uyarılmış kalsitonin düzeyi bakılmasının ya da tiroid nodülünden kalsitonin yıkama yapılmasını) yararlı olacağını düşünmektediriz.

## Multidisipliner Tiroid Konseyi

Tiroïd kanseri cerrahisi öncesi özellikle de ileri tiroid kanseri cerrahisi planlanan her hasta için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sunmak üzere bir multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir. Bu yaklaşımı belirleyen konseyde, endokrinologlar, endokrin/baş ve boyun cerrahları, nükleer tıp doktorları, onkologlar, radyoterapistler, patologlar ve radyologlar olmalıdır. Seçilmiş hastalar için, torasik, vasküler ve/veya diğer uzmanlar da davet edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic": screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014;371:1765-1767.
2. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, Choi CG, Kim SJ. 2008. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 32:1552-1558
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2016.
4. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. 2006. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1364-1369
5. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, Mariotti S. 2007. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2115-2118
6. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R, American Thyroid Association Surgery Working Group 2009. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 19:1153-1158
7. Cho BY, Choi HS, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. *Thyroid* 2013;23:797-804.
8. Choi JS, Chung WY, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3572-3578.
9. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. 2009. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 193:871-878
10. Choi JS, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. The influence of body mass index on the diagnostic performance of pre-operative staging ultrasound in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:550-555.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM, American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2009. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167-1214
12. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, Solymosi T, Papini E. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067
13. Görges R, Eising EG, Fotescu D, Renzing-Köhler K, Frilling A, Schmid KW, Bockisch A, Dirsch O. 2003. Diagnostic value of high-resolution B-mode and power-mode sonography in the follow-up of thyroid cancer. *Eur J Ultrasound* 16:191-206
14. Grünwald F, Kälische T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ. 1999. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 26:1547-1552
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
17. Kim DW, Eun CK, In HS, Kim MH, Jung SJ, Bae SK. Sonographic differentiation of asymptomatic diffuse thyroid disease from normal thyroid: a prospective study. *AJR Am J Neuroradiol* 2010;31:1956-1960
18. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. 2008. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 18:411-418

19. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Sohn SY, Kim SW, Jin SM, et al. Associations between body mass index and clinical-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:134-140.
20. Koo BS, Choi EC, Park YH, Kim EH, Lim YC. 2010. Occult contralateral central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with unilateral lymph node metastasis in the lateral neck. *J Am Coll Surg* 210:895-900
21. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB 2003 Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 134:946-954; discussion 954-945.
22. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. 2006. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 25:1531-1537; quiz 1538-1540
23. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M. 2007. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3590-3594
24. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, Kamani D, Randolph GW. 2013. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck* 36:191-202
25. Mazzaferri EL, Kloos RT 2001 Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1447-1463.
26. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, Marone MM, Maciel RM, Biscola RP. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):926-30. doi: 10.1089/thy.2012.0099
27. Paksoy N, Yazal K. Cervical lymphadenopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: an analysis of 22 cases by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2009;53:491-496
28. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10:251-259
29. Raffaelli M, Voloudakis N, Barczynski M, Brauckhoff K, Durante C, Gomez-Ramirez J, Koutelidakis I, Lorenz K, Makay O, Materazzi G, Pandev R, Randolph GW, Tolley N, Vriens M, Musholt T. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) consensus statement on advanced thyroid cancer: definitions and management. *Br J Surg*. 2024 Aug 2;111(8):znae199.
30. Raffaelli M, Voloudakis N, Barczynski M, Brauckhoff K, Durante C, Gomez-Ramirez J, Koutelidakis I, Lorenz K, Makay O, Materazzi G, Pandev R, Randolph GW, Tolley N, Vriens M, Musholt T. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) consensus statement on advanced thyroid cancer: definitions and management. *Br J Surg*. 2024 Aug 2;111(8):znae199.
31. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM, The American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery 2012. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 22:1144-1152
32. Razfar A, Branstetter BF, Christopoulos A, Lebeau SO, Hodak SP, Heron DE, Escott EJ, Ferris RL. 2010. Clinical usefulness of positron emission tomography-computed tomography in recurrent thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:120-125
33. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonan M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. 2006. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498-505
34. Roh JL, Yoon YH, Park CI. Recurrent laryngeal nerve paralysis in patients with papillary thyroid carcinomas: evaluation and management of resulting vocal dysfunction. *Am J Surg*. 2009 Apr;197(4):459-65. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.017
35. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. 2001. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 11:2411-2424
36. Stack BC, Jr., Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shah A, Sheth S, Sosa JA, Tufano RP. 2012. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 22:501-508
37. Tresallet C, Seman M, Tissier F, Buffet C, Lupinacci RM, Vuarnesson H, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery* 2014;156:1145-1152.

38. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:18–25
39. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ. 1999. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (<sup>131</sup>I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2291–2302
40. Wunderbalddinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, Daniels GH, Turetschek K, Simeone J, O'Neill MJ, Mueller PR. 2002. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 178:693–697
41. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, Orloff LA, Randolph GW, Steward DL; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):3-14. doi: 10.1089/thy.2014.0096. PMID: 25188202
42. Zhao Q, Ming J, Liu C, Shi L, Xu X, Nie X, Huang T. 2013. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 20:746–752



## DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME

Cerrahi sonrası, patolojik değerlendirme ve evreleme her tiroid kanser cerrahisi sonrasında yapılmalıdır. Ancak, AJCC/TNM evreleme sistemi (Tablo 17.1) mortalite riskini gösterdiğinden, beraberinde DTK nüks veya rekürens riskini belirlemeye 2015 ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılmasını önermektedir. Bu sınıflandırmanın etkin bir şekilde yapılabilmesi için operasyon patoloji raporunda aşağıdakiler belirtilmelidir;

- Tümör çapı ve histopatolojik alt tiplendirme,
- Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon olup olmadığı,
- Saptanan vasküler invazyon sayısı,
- Eğer var ise ekstratiroidal invazyonun minimal (tümöre bitişik intratiroidal yumuşak doku veya sternotiroïd kasa sadece mikroskopik olarak saptanabilir invazyon - T3 tümör) veya yaygın mı (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir invazyonu - T4a tümör) olduğu,
- Cerrahi sınırdı tümör varlığı,
- İncelenen ve metastaz saptanan lenf nodu sayısı, bu lenf nodlarının büyüklükleri ve lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı,
- Tümörün lenf nodu kapsülüne dışına çıkıp çıkmadığı

Sekizinci baskılıda en önemli değişiklik prognoz açısından belirlenen yaş sınırıdır. Önceki baskılarda 45 yaş olan eşik değer, 55 yaş altı ve üstü olarak güncellenmiştir.

Sekizinci baskında evreleme açısından değişiklikler özetlenecek olursa;

- 55 yaşın altındaki hastalarda, uzak metastazı olanlar evre II, olmayanlar evre I olarak tanımlanmıştır.
- 55 yaş üzerinde uzak metastazı olan hastalar evre IVb olarak tanımlanmıştır.
- 55 yaş üzerinde uzak metastazı olmayanlar diğer klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

Evre I; 4 cm'ının altında (T1, T2) intratiroidal tümörü olup, lenf nodu metastazı olmayanlar,

Evre II; lenf nodu metastazı olanlar olarak tanımlanmıştır. Lenf nodu durumundan bağımsız olarak (N0 veya N1), intratiroidal tümörü olup 4cm'den büyük olanlar evre II olarak tanımlanmıştır. Makroskopik ekstratiroidal yayılımı olan tümörler; lenf nodu metastazından bağımsız olarak, eğer tümör sadece strap kasına yayılmışsa evre II, subkutan dokuya, larinks, trakea, rekürren laryngeal sinir ve özefagus yayılmışsa evre III, prevertebral fasia, mediastinal damarlar veya çevre karotid artere yayılmışsa evre IVA olarak tanımlanmıştır.

- TNM'nin 8. Baskısı önceki baskılara karşılaştırıldığında, DTK'lı hastaların büyük bir kısmını mortalite için düşük risk grubunda evrelemektedir. TNM sınıflaması DTK'de mortaliteyi öngörmeye yararlı bir metod olsa da, mortalite ve nüks riskleri her zaman birbirlerine paralel değildir. Bu nedenle, hastaların nüks riski için TNM evrelemesine ek olarak ATA kılavuzunun önerisine göre ayrıca değerlendirilmesi önerilir.

**Tablo 17.1.** Tiroid kanserlerinin TNM evrelemesi (8. baskı, AJCC 2017)

Diferansiyel Tiroid Kanserlerinde AJCC/UICC TNM evrelemesi			
Primer Tümör (T)			
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0		Primer tümör kanıtı yok	
T1	T1a	Tümör ≤1 cm, tiroide sınırlı	
	T1b	Tümör >1 cm, ≤2 cm, tiroide sınırlı	
T2	Tümör >2 cm, ≤4 cm, tiroide sınırlı		
T3	T3a	Tümör >4 cm, tiroide sınırlı	
	T3b	Strap kaslarına (sternohyoid, sternotrioid, omohyoid) belirgin ekstratiroidal yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör	
T4	T4a	Subkutan yumuşak dokulara, larinkse, trakea'ya, özefagus veya rekürren laryngeal sinire gross ekstratiroidal yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör	
	T4b	Prevertebral fasya, mediastinal damarlara veya karotid artere yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör	
Bölggesel lenf nodu (N)			
NX		Bölggesel lenf nodu değerlendirilemiyor	
N0		Bölggesel lenf nodu metastazı yok	
N0	N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış benign lenf nodu	
	N0b	Radyolojik veya klinik olarak bölggesel lenf nodu metastazı bulgusu yok	
N1	Lenf nodu metastazı var		
N1	N1a	Santral boyun metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal/Delfian) Üst mediastinal metastaz	Seviye 6 Seviye 7
	N1b	Aynı taraf boyun Karşı taraf boyun Bilateral boyun Retrofaringeal	Seviye I, II, III, IV, V
Metastaz (M)			
MX		Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0		Uzak metastaz yok	
M1		Uzak metastaz var	
TNM Evrelemesi (S)			
<55 yaş		≥55 yaş	
Evre I		Herhangi bir T, N, M0	
Evre II		Herhangi bir T, N, M1	
Evre III		T4a, herhangi bir N, M0	
Evre IV	Evre IVA	T4b, herhangi bir N, M0	
	Evre IVB	Herhangi bir T, N, M1	

**Tablo 17.2.** DTK'nın risk sınıflaması

Düşük riskli (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK olguları):	Risk tahmini (%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiller tiroid kanser (Aşağıdakilerin hepsinin eşlik ettiği)           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Bölgesel veya uzak metastaz yok</li> <li>◦ Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş</li> <li>◦ Bölgesel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok</li> <li>◦ Agresif histopatolojik alt tipe olmaması</li> <li>◦ Eğer <math>I^{131}</math> tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk <math>I^{131}</math> tüm vücut taramada (TVT) tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok</li> <li>◦ Vasküler invazyon yok</li> <li>◦ Klinik N0 veya <math>\leq 5</math> patolojik N1 mikrometastaz varlığı (en büyük çapı <math>&lt;0,2</math> cm)</li> </ul> </li> <li>• Intratiroidal enkapsüle FVPTK</li> <li>• Kapsüler invazyonu olan ve <math>&lt;4</math> vasküler invazyon odağı olan intratiroidal FTK</li> <li>• İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), <math>BRAF^{V600E}</math> mutasyonlu olanlar dahil</li> </ul>	$\leq 5$
<b>Orta riskli</b> (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK olguları):	$>5-20$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması</li> <li>• RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması</li> <li>• Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi)</li> <li>• Vasküler invazyonu olan PTK</li> <li>• Klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı (<math>&lt;3</math> cm boyutunda) veya <math>&gt;5</math> mikroskopik (<math>&lt;2</math> mm boyutunda) lenf nodu metastazı varlığı (N1)</li> <li>• <math>BRAF^{V600E}</math> mutasyonlu multifokal papiller tiroid karsinomu</li> </ul>	$>5-20$
<b>Yüksek riskli</b> (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK olguları):	$>20$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peritiroidal doku ve/veya yapıların makroskopik invazyonu</li> <li>• Yaygın damar invazyonu olan foliküler tiroid kanseri</li> <li>• İnkomplet tümör rezeksiyonu</li> <li>• Uzak metastaz (M1)</li> <li>• Uzak metastaz düşündürken postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği</li> <li>• <math>\geq 3</math> cm boyutunda veya ekstranodal uzantılı lenf nodu metastazları (N1)</li> <li>• Yaygın vasküler invazyonu olan (<math>&gt;4</math> adet) foliküler tiroid kanseri</li> </ul>	$>20$

## Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Cerrahi sonrası risk değerlendirmesi, прогнозu öngörmeye yardımcı olmasının yanısıra cerrahi sonrasında RAI tedavisine karar verme ve TSH supresyon düzeyini belirleme açısından da yol göstericidir. Derneğimiz evreleme (Tablo 17.1) ve histopatolojik alt tipe göre risk değerlendirmede ATA kılavuzunu benimsemektedir (Tablo 17.2).

Graves hastalığı olanlarda tiroid kanseri seyrinin daha olumsuz olduğuna dair veri bulunmadığından, Graves zemininde gelişmiş tiroid kanserlerinde yaklaşım diğerlerinden farklı değildir.

### Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesinde TEMD Önerileri

- Cerrahi sonrası TNM klasifikasyonu ve risk değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.
- Bu amaçla ameliyat raporları detaylı yazılmalı, incelenmeli ve tecrübeli pataloglar tarafından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.
- TEMD patologların endokrin spesifik çalışmasını önermektedir ve desteklemektedir.
- Risk ve rezidü değerlendirmede postoperatif Tg düzeyleri, özellikle anti-Tg negatif hastalarda önemlidir.
- Tg postoperatif yaklaşık dördüncü haftada en düşük düzeylerine iner. Ancak, RAI tedavisine karar vermede kullanılacak ideal bir Tg değeri tanımlanmamıştır.
- Ülkemizde spesifik cerrahlar elinde özenle yapılan ameliyatlarda, hastaların önemli bir kısmında birinci ay Tg düzeyleri 0,5 ng/mL altında bulunabilmektedir.
- Birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kalması rezidü ve/veya yetersiz cerrahi konusunda klinisyeni uyarmalıdır.
- Postoperatif dönemde varsa bakiye dokunun büyülüüğünü ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek ve RAI tedavisine karar verebilmek amacıyla, postoperatif birinci aydan itibaren deneyimli ellerde lateral kompartmanlar ve 2-3. ayda da tüm kompartmanlar US ile değerlendirilebilir.
- Özellikle preoperatif T<sub>1</sub>I<sub>131</sub>AB pozitif bulunduktan sonra, ikinci bir boyun US yapılmadan cerrahiye alınan, deneyimsiz merkezlerde opere edildiği düşünülen ve birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kaldığı olgularda, RAI öncesi bir US mutlaka uygulanmalıdır. Bu hastalarda postoperatif erken dönemde bakiye dokunun büyülüüğü konusunda ilaç başlanması veya bir hafta kadar kesilerek yapılan 99mTc sintigrafisi en önemli yol göstericidir, bu amaçla 131I kullanılması önerilmez.
- Bakiye dokusu fazla ya da operasyon öncesi ve sırasında tespit edilmemiş lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, RAI tedavisinden önce gerekli cerrahi girişimler yapılmalıdır.

## Radyoaktif İyot Tedavisi

Cerrahi sonrasında; 1) bakiye dokunun ablasyonu, 2) adjuvan (nüksü/mortaliteyi azaltmak için), 3) tedavi (persistan hastalığı olanlarda) için RAI tedavisi yapılabilir. RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir.

Bakiye doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda önerilen RAI dozu 30 mCi'dır. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi'dır. Genellikle lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir. Daha kötü прогнозa sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da  $>100$  mCi dozlar seçilebilir. Rezidüel hastalık varlığında tümör kitleşini, tümörün iyot tutulumunu, akciğer ve kemik iliğinde tutulacak dozu hesaba katabilir şekilde dozimetri ile de etkili fakat güvenli maksimum dozlar hesaplanabilir. Tüm vücut iyot taraması ile teşhis edilen tekrarlayan bölgesel lenf nodu metastazları, düşük hacimli hastalık olgularında RAI ile veya cerrahi rezeksyon ile kombinasyon halinde tedavi edilebilir, ancak özellikle 1 cm'den büyük lezyonlar için cerrahi tercih edilir.

Çok odaklı  $<1$  cm tümörlerin uzun dönemde tek odaklı tümörler ile kıyaslandığında metastaz, nüks ve mortaliteye olumsuz etkisi bilinmektedir. Fakat RAI tedavisi ile bu risklerin azaldığını dair yeterli veri yoktur. Bu durumda, yeni kanıtlar elde edilene dek çok odaklı tiroid kanseri olgularında, RAI tedavisi için risk değerlendirmesi ayrıntılı yapılmış hastaya göre karar verilmeli dir. Uzun dönemde nüks ve mortaliteye RAI'nın etkisi belirli olmadığından RAI tedavisi kararı hasta ile birlikte alınmalıdır. Seçilmiş olgulara RAI tedavisi verilmesi önerilir. ETA 2022 Uzlaşı Raporuna göre DTK'de cerrahi sonrası RAI tedavi endikasyonları Tablo 17.3'te verilmiştir.

**Tablo 17.3.** DTK'de cerrahi sonrası RAI tedavi endikasyonları: ETA 2022 uzlaşı raporunun özetü

RAI tedavisi, tiroid kanserine bağlı ölüm ve nüks için ilk prognostik göstergelere dayanmalıdır	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ATA risk grupları: (1) düşük; (2) orta; (3) yüksek</li> <li>- Ameliyat sonrası değerlendirme: (1) boyun ultrasonu; (2) tiroglobulin</li> </ul>
I-131 tedavisinin adjuvan tedavi veya bilinen hastalığın tedavisi olarak kullanılması yüksek risk grubunda endikedir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım RAI ile iyileştirilir</li> <li>- 100 mCi'den büyük dozlar düşünülmelidir</li> </ul>
Orta risk kategorisinde, bireysel risk faktörlerine göre RAI tedavisi endike olabilir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aşağıdakilerdeki hastalarda en büyük fayda: (1) ileri yaş; (2) agresif histolojiler; (3) artan nodal hastalık hacmi; (4) tümörün ekstranodal uzanımı; (5) çoklu N1; (6) ve/veya santral boyun dışında lenf nodu metastazı</li> <li>- Prospektif denemelerin nihai sonuçları bekleniyor</li> </ul>
Düşük riskli hastalarda, RAI tedavisi bireysel risk değiştiricilere dayanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&lt;1</math> cm PTC'de (tek veya çok odaklı) RAI endikasyonu yoktur</li> <li>- Anormal boyun ultrasonu veya yüksek Tg, RAI tedavisine ihtiyaç duyulduğunu gösterebilir</li> </ul>

**Tablo 17.3.** DTK'de cerrahi sonrası RAI tedavi endikasyonları: ETA 2022 uzlaşı raporunun özeti

TSH stimülasyonu için rekombinant insan TSH'si tercih edilir	<p>Tüm RAI dozları için endikasyonu vardır</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metastatik hastalık hariç tüm risk gruplarında kullanılabilir</li> </ul>
30 mCi'lik dozlar, remnant ablasyonu için daha yüksek aktiviteler kadar eşit derecede etkilidir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Düşük riskli hastalar tiroid remnant ablasyonu için sevk edilirse, 30 mCi'lik dozun daha yüksek aktivitelerden daha etkili ve daha güvenli olduğu düşünülmelidir.</li> </ul>
RAI tedavisinden önce tanışal TVT rutin olarak gerekli değildir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RAI tedavisinden önceki düşük RAI dozları stunning'e neden olabilir ve tedavi etkinliğini azaltabilir</li> </ul>
RAI tedavisinden önce iyot içeren herhangi bir ilaçtan kaçınılmalıdır.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Düşük iyotlu diyet önerilebilir</li> </ul>

RAI tedavisine bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar, radyasyon tiroiditine ek olarak, tat duyasında değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağlı bulantı ve kusma olarak özetlenebilir. Hidrasyon, RAI verilmesinden 24 saat sonra tükürük sekresyonunu artırın limon suyu, sakız çiğneme, limonlu şeker kullanımı, konstipasyonun laksatif kullanımı ile engellenmesi, antiemetikler, hem semptomların gerilemesine hem de mesane, gonadlar, tükürük glandları, kolon ve mesanenin maruz kaldığı radyoaktivite miktarının azalmasına yardımcıdır.

## Tedavi Öncesi Hazırlık

Bu tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin  $>30$  mU/mL olması gereklidir. Bu durum total ya da totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda, endojen hipotiroidi ya da endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rhTSH ile sağlanabilir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için farklı metotlar mevcuttur. Bunlardan ilkinde cerrahi sonrasında levotiroksin (LT4) 3-4 hafta süre ile kesilir. Diğer yöntemde ise LT4 kesilerek, iki hafta süreyle 2x25 µg ya da 3x25 µg/gün triiyodotironin (T3) başlanır ve RAI tedavisinden iki hafta önce de T3 kesilir. Bu son yöntemle hipotiroidi süresi kısaltılarak, hipotiroidiye bağlı konforsuzluk süresi kısaltılmış olur.

Öte yandan rhTSH ile hazırlık yapılacak ise, ilk dozu RAI tedavisinden 72 saat önce başlanacak biçimde 24 saat aralıklla iki doz 0,9 mg rhTSH uygulanması ve ve son enjeksiyondan 24 saat, yani ilk enjeksiyondan 72 saat sonra RAI verilmesi önerilmektedir.

Düşük riskli veya orta riskli ve yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (T1-T3, N0/Nx/ N1a, M0) bakiye doku ablasyonu veya adjuvan amaçlı RAI tedavisi verileceğinde rhTSH kullanılabilir. Yaygın lenf nodu metastazı olan orta riskli hastalarda, uzak metastaz yokluğunda rhTSH uyarısı ile adjuvan RAI tedavisine rhTSH ile hazırlık önerilebilir, ancak kanıt düzeyi düşüktür. Yüksek riskli hastalarda ise adjuvan amaçlı RAI kullanımında rhTSH ile hazırlık konusunda yeterli veri yoktur. Ancak, endojen hipotiroidi ile RAI tedavisine hazırlık yapmanın ciddi komorbidite taşıdığı durumlarda (örneğin; hipotiroidi ile alevlenebilecek konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi ciddi medikal veya psikiyatrik durum ya da tiroid hormonu kesilmesinin

yeterli TSH cevabı oluşturmayacağı durumlar), hasta hangi risk grubunda olursa olsun rhTSH ile hazırlık yapılması önerilir. Bu olgularda RAI tedavisi için LT<sup>4</sup>'ün kesilmesine ve iyottan fakir beslenmeye gerek yoktur. Ancak; hastalar radyokontrastler ve yüksek iyot içeren ilaçlardan uzak durmalıdır. Tedavi öncesi Tg önemli bir prognostik faktördür. Bu nedenle tüm hastaların tedavi dozu RAI öncesinde TSH, Tg ve anti-Tg düzeyleri ölçülmelidir. Cerrahi sonrası ilk kez RAI uygulanacak hastalarda, tiroid yatağındaki tutulum derecesini belirlemek amacıyla çok düşük doz (1 mCi) 131I ile inceleme yapılabilir. Ancak bu işleme bile sersemletici ("stunning") etki nedeniyle bakiye doku ablasyon başarısının düşüğünü gösteren yayınlar vardır. Bu nedenle, RAI tedavi dozunu belirleme amacı ile postoperatif çok düşük doz 131I tarama yapılmasının yararı tartışmalıdır. Eğer mutlaka gereklise bunun yerine postoperatif birinci aydan sonra boyun US ile ve/veya 99mTc sintigrafisi ile bakiye doku varlığı değerlendirilmesi önerilir. TTx uygulananlarda, tiroid lojunda RAI tedavisi öncesi tutulumun <5% olması beklenir. RAI tedavisinden 1-2 hafta önce düşük iyot içeren (<50 µg/gün) diyet uygulamasına geçilmelidir. Doğurgan yaştaki kadın hastalarda RAI tedavisi öncesinde β-hCG ölçümleri ile gebelik dışlanmalıdır.

Tedavi dozunda RAI verildikten sonraki 5-8. günler arasında TTVT yapılmalıdır. TTVT, özellikle tiroid lojunda tutulumun %2'den küçük olduğu hastalarda lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Bu durumda 131I tedavisinden sonraki TTVT radyorezistan nadir tümörler dışında hastalığın kesin evresi hakkında kesin bilgi verecektir. Endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda, RAI tedavisinden 24 saat sonra genellikle 2 ya da 3. gününden itibaren LT<sup>4</sup> başlanması gereklidir.

### **RAI Tedavisi İçin TEMD Önerileri**

- TEMD, ülkemizde DTK tedavisi için gereğinden sık ve yüksek dozlarda RAI kullanımlığını gözlemlemektedir.
- RAI tedavisi sadece orta ve yüksek riskli hastalara, gereken dozlarda verilmelidir.
- RAI tedavisi verilecekse, postoperatif bir ila üç ay içerisinde verilmelidir.
- rhTSH düşük riskli veya orta riskli olup, yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) bakiye doku ablasyonu veya adjuvan amaçlı RAI tedavisi verileceğinde kullanılabilir.
- Tedavi amaçlı RAI verilecek hastalarda ilaç kesilerek endojen hipotiroidi sağlanarak verilmelidir.
- Cerrahi eksizyonun yeterliliğini ve rezidü hastalığı değerlendirme amacıyla hipotiroid durumda iken, RAI tedavisi öncesi boyun US, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri yapılmalıdır.
- TEMD risk değerlendirmede ATA 2015 risk sınıflamasını benimsemektedir (Tablo 17.2).
- Düşük riskli hastalarda RAI tedavisi gerekmeyez.
- Bakiye doku ablasyonu amacıyla genellikle 30 mCi RAI yeterlidir.
- Orta riskli olgularda RALEN az bakiye ablasyonu dozlarında (30 mCi), negatif prognostik risk unsurları arttıkça da daha yüksek dozlarda verilmelidir.
- Yüksek riskli olgularda mutlaka yüksek doz (>100-150 mCi) RAI verilmesi önerilir.
- 150-200 mCi dozlar seçilmelidir.
- RAI tedavisinden 5-8 gün sonra mutlaka TTVT yapılmalıdır.

## Erken Dönem Takip

Cerrahi ve gerekli ise RAI tedavisi sonrasında LT4 dozu hastanın risk grubuna uygun şekilde ayarlanmalıdır. Başlangıç tedavisi sonrasında LT4 dozunu ayarlamada ilk yıl için hedef TSH; TTx yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi  $<0,2 \text{ ng/mL}$  olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda 0,5-2 mU/L arası, Ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda 0,1-0,5 mU/L arası,

Yüksek riskli hastalarda  $<0,1 \text{ mU/L}$  olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda sT3 ve sT4 normal sınırlarda olmalı, hastada iyatrojenik tirotoksiyoza sebep olunmamalıdır (Tablo 17.4).

**Tablo 17.4.** Risk gruplarına göre başlangıç ve uzun dönem TSH hedef aralıkları

Risk grubu (ATA)	Başlangıçta TSH hedefi	Takipte (5 yıl) TSH hedefi
Yüksek riskli (yapışal inkomplet yanıt)	$<0,1 \text{ mU/L}$	0,1-0,5 mU/L
Yüksek riskli (biyokimyasal yanıt)		
Yüksek riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Orta riskli (biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Orta riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (ölçülemez Tg düzeyi)	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (düşük ölçülebilir Tg düzeyi)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli lobektomi	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L

LT4 tedavisine başladıkten sonra TSH 2-3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılamamış ise genellikle 25  $\mu\text{g}/\text{gün}$  doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Uygun doza ulaşıldıkten sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Başlangıç tedavisinden sonra, aşağıda belirtildiği şekilde yapılan değerlendirme sonucu remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir. Başlangıç için önerilen TSH supresyonunun amacı, tümörde TSH'ye bağlı büyümeye potansiyelini baskılamaktır.

DTK takibinde serum Tg konsantrasyonu tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir. Dolaşımda anti-Tg antikorlarının varlığında, kullandığınız yönteme göre etkileşim nedeni ile yanlış negatif ya da ya yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle Tg ile beraber anti-Tg'de ölçülmelidir. İyi bir cerrahi sonrasında ve/veya RAI ile total tiroid ablasyonu gerçekleştirgiinde, serum Tg konsantrasyonlarının bir ila üç ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takipte Tg düzeylerinin ölçülebilir hâle gelmesi nüks göstergesidir.

İlk takip vizitinde ölçülebilir Tg düzeyi olmayan, anti-Tg düzeyi negatif olan hastalarda %100'e yakın hastalıksız sağ kalım görülür. Ameliyattan 4-6 hafta sonra uyarılmış veya uyarılmamış

postoperatif Tg için optimal kesme değerinin net bir şekilde belirlenmemiş olsa da, aşağıdaki uyarılmamış Tg değerleri beklenmektedir:

- Total tiroidektomi sonrası  $<5$  ng/mL
- Tiroid lobektomisinden sonra  $<30$  ng/mL

Bu eşik değerlerin üzerindeki serum Tg değerleri, ilk ameliyatın yeterliliğinin ve kalıcı metastatik hastalık olasılığının yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmelidir.

TSH uyarısı genelde basal serum Tg düzeylerini beş ila on kat artırdığından, LT4 tedavisi altında Tg düzeyleri  $>0,2$  ng/mL olan hastalarda, fonksiyonel duyarlılığı 0,5-1 ng/mL olan bir ölçüm yöntemi ile stimüle Tg düzeylerinin  $>1-2$  ng/mL çıkması beklenen bir bulgudur.

Postoperatif dönemde, cerrahinin kendisine bir immün cevap olarak ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici olarak anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Takip sırasında ortaya çıkan yeni anti-Tg pozitifliği ise nüks riskinde artış ile ilişkilidir.

Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içinde (ortalama üç yıl) azalması ve kaybolması beklenir. Israrçı anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işaretleri olarak yorumlanmalıdır.

Anti-Tg antikoru pozitifliğinde Tg ölçümünün güvenilirliği azaldığından takip için boyun US ile TTVT kullanılabilir. Metastaz kuşkusunda BT, MRG, 18FDG-PET/BT yöntemleri kullanılabilir.

Anti-Tg antikoru negatif, standart düşük ve orta riskli hastalarda serum Tg ölçümleri, boyun ve tiroid yatağına yapılan US ile takip yeterlidir. TTVT bu yöntemlerden daha hassas değildir ve standart DTK takibinde kullanılması önerilmez.

Orta ve yüksek riskli hastalarda, rhTSH stimulasyonu ile Tg, anti-Tg antikor ölçümü, RAI tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 12. ayda yapılabilir. Stimülasyon sırasında 2-5 mCi ile TTVT'de yapılabilir. Ancak, çoğu hastada ek yararı yoktur. Bu işlem sırasında TSH  $>30$  mU/mL iken ölçülen Tg konsantrasyonları (stimüle edilmiş Tg) ablasyon derecesi, rezidü ve rekürrensler hakkında önemli bilgi verir.

DTK'lı hastalarda postoperatif erken dönemde nüks riski değerlendirmesi düşük, orta ve yüksek olarak yapılmakla birlikte takipte hastaların tedaviye cevabı farklı olabilir ve dolayısıyla hastanın nüks riski değişebilir. O hâlde hastaların postoperatif aylar ve ilk yıllar içerisinde yeniden değerlendirilmesi, uzun vadede hastalara gereksiz düzey ve süreyle TSH supresyonu yapılmasını önemlidir.

Bu nedenle 2015 ATA kılavuzunda, postoperatif uzun vadede hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indeterminate olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir (Tablo 17.5). Bu değerlendirmenin zamanı önce postoperatif 2. yıl olarak önerilmekle birlikte, sonrasında bu değerlendirmenin RAI ablasyon tedavisi dönemindeki Tg düzeyi ile operasyondan aylar sonra bile yapılabileceği belirtilmiştir.

Tg genelde cerrahi ve ablasyondan ayalar sonra bazen de takipte yıllar içerisinde düşebildiğiinden biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaları tanımlarken eş zamanlı bakılan TSH düzeyi, tiroidektomi sonrası kalan rezidü doku, RAI tedavisi alıp olmadığı, ablasyondan sonra geçen zaman önemlidir.

Mükemmel yanıt, hastalığa ait biyokimyasal, klinik veya yapısal kanıt olmaması durumudur. Bu grup hastalarda takip aralığı 12-24 ayda bir olmalıdır. 5 yıl sonrasında aralık daha da açılabilir. Takipte rekkürens gelişmesi halinde hasta takibi ömrü boyu yapılır. RAI tedavisi alan DTK'lar için ultra-hassas Tg ölçümleri  $<0,2 \text{ ng/mL}$  olması tümör yokluğunu gösterir ve zaman içerisinde titrasyon artışları reküren hastalığa işaret eder. RAI tedavisi verilmemiş hastalarda, normal tiroid dokusunun postoperatif kalmış olabilme ihtimali de söz konusu olabileceğinden, tümör persistansı/rekürensini gösterebilecek özgürlük testimoni değerleri mevcut değildir. Bu nedenle özgürlük Tg testimoni değerleri haricinde, Tg seyrini takip etmek ve ultrasonografi ile değerlendirmek rezidü tiroid dokusu ve hastalık nüksünü ayırt edebilmek için en doğru yaklaşımdır. Bu grup hastalarda TSH düzeyi  $0,5\text{--}2 \text{ mUI/L}$  arası tutulmalıdır.

Daha önceki çalışmalarda, stimüle edilmemiş Tg değerlerinin ablasyon sonrası altıncı ayda  $>5 \text{ ng/mL}$ , on ikinci ayda  $>1 \text{ ng/mL}$  olması veya ablasyondan  $>1$  yıl sonra TSH ile stimüle Tg  $>10 \text{ ng/mL}$  olması biyokimyasal yetersiz cevap için kriter olarak alınmıştır. Bu grup tüm DTK'ların  $\%10\text{--}20$ 'sini oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda takip aralığı 6-12 ay olmalıdır. Takipte  $\%2$ 'si yapısal inkomplet yanıt grubuna dönüşür. Ölüm oranı  $<\%1$ dir. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaların küçük bir kısmında basal Tg'de zamanla progresif artış olabilir. Bazal Tg düzeylerinin ikiye katlanması süresi ( $<1$  yıl, 1-3 yıl veya  $>3$  yıl) ya da basal Tg'nin yükselme hızı ( $\geq0,3 \text{ ng/mL/yıl}$ ) yapısal olarak gösterilebilir bölgesel hastalık ya da uzak metastaz gelişim açısından artmış riskli hastaları tanımlar. Orta ve yüksek riskli gruptaki hastalarda mükemmel cevaba karar vermek için US veya Tg ile tespit edilemeyen hastalığı ekarte etmek için ek yapısal ya da fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olabilir. Yüksek riskli hastalar mükemmel cevap olarak kabul edilseler bile düşük ve orta riskli hastalardan daha sık takip edilmeleri gerekebilir. Hastalar özelleştirme ve Tg ve anti-Tg antikor düzeylerine, hastanın riskine göre TSH aralığı  $0,1\text{--}0,5 \text{ mUI/L}$  veya komplet supresyonla TSH  $<0,1 \text{ mUI/L}$  izlenebilir (Tablo 17.4).

Yapısal inkomplet yanıt, persistan veya yeni tanımlanmış bölgesel veya uzak metastaz varlığındır. Bölgesel hastalığın en sık görülmeyeceği servikal lenf nodlarıdır. Uzak metastazlar ise sırasıyla en sık akciğere ve kemiklerdir. Bu hasta grubu aktif takip gerektirir. Periyodik olarak hastanın biyokimyasal ve radyolojik takibi ile hastalığın durumu ve tedavi gereksinimleri dinamik olarak takip edilmelidir. Belirli aralıklarla iyot aviditesi, positron emisyon tomografisi (PET) ile tümör yükü taraması gerekebilir. Özellikle Tg düzeyi yüksek (genellikle  $>10 \text{ ng/mL}$ ) ve RAI taraması negatif hastalarda PET görüntüleme tercih edilmelidir. TSH supresyonu  $<0,1 \text{ mUI/L}$  ile izlenmelidir. Radyoiyot refrakter olgularda tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi gerekebilir. Düşük tümör yüküne ve küçük servikal lenf nodlarına sahip hastalarda da ek tedavi gereksinimi olabilir. Lokalize veya tek metastazlı olgularda cerrahi, eksternal beam radyoterapi, embolizasyon, radyofrekans ablasyon gibi tedaviler de uygulanabilir. Bu grup hastalarda bölgesel metastatik olanlarda  $\%11$ , uzak metastazı olanlarda  $\%60$ 'lara ulaşan hastalığa özgü mortalite görülmektedir.

Belirsiz yanıt, nonspesifik kategorize edilemeyen biyokimyasal veya yapısal bulguların varlığı (yapısal hastalık olmadan stabil veya azalan anti-tg titresi olan hastalar dahil) sınıflandırılmaktadır.

TSH >30 mU/L iken Tg düzeyleri ölçülebilir (>1 ng/mL) bulunan, fakat US ve TVT'de tutulum tespit edilmeyen hastalar, daha ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidirler. Bu yöntemler arasında BT, MRG, 18FDG-PET/BT可以说。Bahsedilen görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulgu tespit edilmesi, tümörün iyot alımından sorumlu sodyum-iyodür simporter sentezini yapamadığı ya da lezyonun boyutlarının küçük olması ve lokalizasyonu nedeniyle TTV'nin duyarlı olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Stimüle Tg düzeyleri 1-10 ng/mL arasında bulunan, fakat TTV'de tutulum saptanmayan, boyun US normal olan hastaların Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında stimüle ya da TSH baskılı iken, Tg düzeylerinde artış aktif hastalığa işaret eder. İleri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmaması durumunda ampirik olarak yüksek dozda (100 mCi) RAI verilip, tedavi dozu sonrası taramada patolojik RAI tutulumu olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu, daha sonraki tedavi seçeneklerini belirlemesi açısından önemlidir. Yüksek dozda RAI sonrasında da tutulum olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.

TTx yapılmış, ancak RAI ablasyonu yapılmamış rezidü kanser dokusu olmayan, düşük riskli hastalarda bile kalan bakiye doku büyütüğü ile orantılı olarak rhTSH stimülasyonu %50 olguda Tg düzeyini 1 ng/mL üzerine çıkaracağından bu hastalara rhTSH ile stimülasyon yapmaya gerek yoktur.

TTx yapılmış, ancak RAI ablasyonu yapılmamış veya lobektomi yapılmış hastalarda ise Momesso DP ve arkadaşları tarafından ilk 2014 yılında yayımlanan 2015 ATA kılavuzunda, referanslara alınan ve 2016'da güncellenmiş şekli yayımlanan risk değerlendirme kullanılabılır (Tablo 17.5). Ancak Tg düzeylerinin iyot alımından da etkilenebileceği ve toplumdan topluma değişebilecegi unutulmamalıdır.

**Lobektomi Uygulanan hastalarda operasyonu** takiben 3-6 ay aralıklarla hastanın boyun ultrasonografisi mutlaka dahil olmak üzere değerlendirme yapılmalıdır. Kontralateralde veya servikal lenf nodlarında rekürrens açısından dikkatli olunmalıdır. Radyoaktif iyot tarama ve Tg ölçümü bu hasta grubu için güvenilir değildir. Tiroid dokusu rezidüsü ile kanser nüksünü ayırt etmek için özgül Tg düzeyleri olmasa da, görüntüleme yöntemlerinde patoloji izlenmeyen, anti-Tg antikoru ölçulemeyen ve uyarılmamış Tg düzeyi <30 ng/mL altında olan hastalar mükemmel yanıt olarak değerlendirilebilir.

**Tablo 17.5.** Total tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanmış hastalar için tedavi yanıtları

Kategori	Tanım	Klinik sonuçlar
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve aşağıdakilerden birisi; *supreseTg <0,2 ng/mL veya *TSH-stimüleTg <1 ng/mL	%1-4 rekürrens <%1 hastalığa özgü ölüm
Biyokimyasal inkomplet yanıt	Negatif görüntüleme ve eşlik eden; supreseTg >1 ng/mL veya *TSH-stimüleTg >10 ng/mL veya artan anti-Tg titresi	%20'sinde yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgü ölüm
Yapışal inkomplet yanıt	Tg düzeyinden ve anti-tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	%50-85'inde ilave tedaviye rağmen persistan hastalık devam eder. Hastalığa özgü mortalite; lokorejyonel hastalıkta %11 ve uzak metastaz varlığında %50 dolayındadır.
Belirsiz yanıt	Görüntüleme yöntemlerinde spesifik olmayan bulgular, RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum, stimüle olmayan Tg ölçülebilir ancak <1 ng/mL. Stimüle Tg ölçülebilir ancak <10 ng/ml Veya yapısal ve fonksiyonel hastalık olmaksızın anti-Tg titrelerinin sabit seyretmesi veya düşmesi	%15-20'sinde takipte yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgü ölüm

**Tablo 17.6.** TTx yapılmış ve RAI ablasyon tedavisi yapılmamış ya da lobektomi yapılmış DTK'lı hastalarda tedavi cevabı değerlendirmesi

Kategori	TTx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve bazal Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <2 ng/mL	Stabil, bazal Tg <30 ng/mL ve anti-Tg negatif ve negatif görüntüleme
Biyokimyasal yetersiz cevap	Negatif görüntüleme ve bazal Tg >5 ng/mL veya stimüle Tg >10 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri	Negatif görüntüleme ve bazal Tg >30 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri
Yapışal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı
Indetermine cevap	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0,2-5 ng/mL veya stimüle Tg 2-10 ng/mL veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor

## TEMĐ Öneriler DTK Erken Dönem

- RAI tedavisi alacak hastalarda, tedavi gününde TSH, Tg, anti-Tg antikor ölçümleri ve tedavi sonrası 5-8. günlerde TTV mutlaka yapılmalıdır.
- Düşük riskli olan cerrahi sonrası RAI verilen veya verilmeyen hastalarda TSH düzeyi 0,5-2 mU/L arasında tutmak yeterlidir.
- Ablasyon tedavisi almasına rağmen düşük düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük ve orta riskli hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/L arasında tutulabilir.
- Orta riskli hastalarda risk faktörü sayısına göre özellikle ilk yıl TSH <0,1 mU/L tutulabilir.
- Yüksek riskli hastalarda, erken dönemde TSH <0,1 mU/L olmalıdır.
- Rezidü hastalık ya da nüksü değerlendirmede, RAI tedavisi sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg antikor ölçümleri, 3-6. aylarda deneyimli ellerde yapılan boyun US değerlendirme için yeterlidir.
- Orta, yüksek riskli hastalarda, 3-6. aylarda deneyimli ellerde yapılan boyun US, Tg, anti-Tg antikor ölçümlerine 9-12. aylarda rTSH uyarısı ile veya endojoen hipotiroidi oluşturularak, yapılan Tg stimülasyonu eklenmelidir. Bunlardan özellikle postablatif erken TTV'lerinde tiroid yatağı dışında pozitiflik olanlara TTV önerilir.
- Yüksek riskli seçilmiş bazı hastalarda TTV takipte birkaç kez kullanılabilir, ancak çoğu hastada takipte TTV kullanılması gerekmek ve önerilmek.
- Anti-Tg antikorları negatif olan hastalarda stimüle Tg düzeyinin <1 ng/L bulunması tam ablasyona işaret eder.
- Tg düzeylerinin >1-2 ng/mL bulunması daha ileri incelemeleri gereklidir. Stimüle Tg seviyesi >1-2 fakat ≤10 ng/mL bulunan ve TTV'de tutulum olmayan hastalar başka odak yoksa ve boyun US'de kuşkulu bulgu yoksa Tg düzeyleri ile takip edilmelidir. Bu hastalarda TSH baskılı tutulmalı ve baskılı iken ya da stimüle Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık işaretidir. Bu durumda daha ileri değerlendirmeler ve tedavi gereklidir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TTV'de tutulum olmayan hastalarda, <sup>18</sup>FDG-PET/BT lezyon lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.
- Agresif histopatolojik alt tiplerde daha düşük Tg düzeylerinde veya Tg negatif, ancak devam eden anti-Tg antikor pozitifliği olan hastalarda <sup>18</sup>FDG-PET/BT kullanılabilir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan, TTV'de tutulum olmayan, diğer görüntüleme yöntemleri ile de odak tespit edilemeyen hastalarda, daha önce denenmemiş ise ve bir kereye mahsus tedavi dozunda (100 mCi) RAI uygulanması ve bu dozun ardından yapılacak TTV ile patolojik tutulumun araştırılması önerilir.
- Yüksek dozda RAI tedavisi sonrasında da tutulum olmayan, fakat rezidüel hastalık ya da nüks düşünülen hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.
- <sup>18</sup>FDG-PET/BT kötü diferansiyeli tiroid kanserlerinde ve invaziv Hurthle hücreli kanserlerde, özellikle görüntülemede hastalık bulgusu veya yüksek Tg düzeyi varsa başlangıçta evreleme amaçlı da kullanılabilir.

## Uzun Dönemde Takip

DTK'nın uzun dönem standart takibi yıllık FM, LT4 tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg antikor ölçümleri ve boyun US ile yapılır. Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, stimüle Tg ve/veya TTV ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG, 18FDG-PET/BT) verilerine göre cerrahi, RAI, RT, multikinaz inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir.

Düşük riskli grupta, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise nüks oranının <1% olduğu dikkate alınarak TSH'nin 0,5-2 mU/L aralığta tutulmaya devam edilmesi önerilmektedir (2015 ATA kılavuz önerisi) (Tablo 17.3). Orta riskli grupta, başlangıçta supresyon yapılsa da uzun vadede tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0,5-2 mU/L olacak şekilde LT4 doz azaltılmasına gidilmesi önerilmektedir (2015 ATA kılavuz önerisi) (Tablo 17.3). Yüksek riskli grupta, ilk tedaviden sonra 9-12 ay arasında yapılan değerlendirmede, stimüle Tg (endojen hipotiroidi ile TSH >30 mU/L iken ya da rhTSH uyarısı ile) düzeyine göre mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam supresyonun kaldırılması ancak TSH'nin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/L arası, hafif suprese tutulması önerilmektedir (2015 ATA kılavuz önerisi) (Tablo 17.3).

Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevaptan bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH <0,1 mU/L tutulmalıdır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda risk grubu, Tg düzeyleri, Tg gidişatı ve TSH supresyonunun riskleri göz önüne alınarak TSH 0,1-0,5 mU/L arası tutulmalıdır. Ancak, hızla yükselen veya belirgin yüksek Tg düzeyi olan hastalarda düşük risk grubunda dahi olsa TSH <0,1 mU/L tutulabilir. Indetermine cevabı olan düşük riskli grupta TSH 0,5-2 mU/L, yüksek riskli grupta ise 0,1-0,5 mU/L aralığta tutulabilir.

DTK tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda LT4 kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Bu tür hastalarda uzun süreli tiroid hormon tedavisi için TSH hedefleri değişkenlik gösterebilir (Tablo 17.7). Hastalar bu komplikasyonlar açısından takip edilmeli; LT4 dozunun azaltılamadığı durumlarda, soruna yönelik beta-bloker, bisfosfonat gibi tedaviler seçilmeli ve hastanın günlük beslenmesinde yeterli kalsiyum alıp olmadığı sorgulanarak, gerekirse kalsiyum ve vitamin D desteği verilmelidir.

**Tablo 17.7.** Uzun süreli tiroid hormon tedavisi için TSH hedefleri

TSH baskılanması riskinin artması	Mükemmel yanıt Baskılama yok. TSH hedefi	Belirsiz yanıt	Biyokimyasal inkomplet yanıt**	Yapısal inkomplet yanıt
Risk yok				
Menapoz				
Taşikardi		Hafif baskılama. TSH hedefi 0,1-0,5* mU/L		Orta veya tam baskılama. TSH hedefi <0,1 mU/L
Osteopeni				
Yaş >60	Baskılama yok. TSH hedefi 0,5*-2,0 mU/L			
Osteoporoz				
Atrial fibrilasyon				

\* - 0,5 mU/L, spesifik teste bağlı olarak 0,3-0,5 mU/L olabilen TSH testi için referans aralığının alt sınırını temsil eder

\*\* - Biyokimyasal tamamlanmamış yanımı olan hastalar için TSH hedefi, orijinal ATA riski, Tg düzeyi, zaman içindeki Tg eğilimi ve TSH baskılanma riskine bağlı olarak oldukça farklı olabilir.

Baskılama yok. TSH hedefi 0,5\*-2,0 mU/L

Hafif baskılama. TSH hedefi 0,1-0,5\* mU/L

Orta veya tam baskılama. TSH hedefi <0,1 mU/L

Hastaların uzun dönem takibinde, boyun US rezidü ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir. US rehberliğinde yapılan TİİAB ve aspirasyon sıvısında Tg ölçümü (Tg yıkama), patolojik görünümülenf nodunun veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde, atiroïdik olguda, sitolojile birlikte hatta ondan daha değerli bir yol göstericidir (Bakınız 13. Bölüm - Tiroid Hastalıklarında TİİAB ve Yıkamalar).

### TEMĐ Önerileri Uzun Dönem Takip

- Düşük ve orta riskli ve tam remisyonda olan grupta TSH 0,5-2 mU/L arasında tutulabilir.
- Stimüle Tg, US veya TTV bulgularına göre remisyonda olduğu tespit edilen, fakat başlangıçtaki değerlendirmeye göre yüksek riskli olduğu bilinen hastalarda TSH 5 yıl 0,1-0,5 mU/L arasında tutulmalıdır.
- RAI tedavisi sonrasında TTV, boyun US ve stimüle Tg sonuçlarına göre remisyonda olduğu belirlenen hastalarda, rutin takip sırasında TSH baskılı iken bakılan Tg düzeylerinde ya da takip boyun US'de yeni bir bulgu belirmediğçe TTV tekrarı gereklî değildir.
- Boyun US'de şüpheli görünümdeki lenf nodlarından biyopsi ve aspiratta Tg yıkama yapılması lenf nodu metastazlarını saptamada en değerli yöntemdir.
- Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevapta bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarında Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmeli gereklidir.
- Biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olan hastalarda veya LT4 tedavisi altında Tg düzeylerinde azalma meydana gelen hastalarda, tedavi cevabını tekrar değerlendirmek için rhTSH ile stimüle Tg ve TTV tekrarı gerekebilir

## Aktif İzlem

Hastalığın ilerlemesi nedeniyle tedavi gereklili olana kadar düzenli izleme olarak tanımlanan aktif surveyans (AS), belirli kriterleri karşılayan hastalara geçerli bir alternatif olarak önerilmiştir. İlk kez Japonya'da 1990'ların başında aktif bir surveyans programı başlatıldı ve zamanla yaklaşık 1000-1500 civarında  $\leq 10$  mm tiroid kanseri olgusu takip edildi. Bu küçük tümörlerde çok düşük güncel büyümeye oranları ve çok düşük yeni lenf nodu metastazı oranları, yaklaşık %3 lenf nodu metastazı ve  $\geq 3$  mm boyutunda büyümeye olanlarda yaklaşık %10'a kadar artış vardı. Bazı hastalar tipik olarak kaygı nedeniyle ameliyat olmayı seçtiler. Ameliyatı daha geç seçen hastalarda, ilerleme nedeniyle daha sonra ameliyat olması gereken hastalara göre ameliyatlarının ertelenmesine rağmen olumsuz bir sonuç veya nüks riskinde artış olmadığı görüldü. Aktif surveyansın, düşük riskli PTMC'leri olan hastalar için onkolojik güvenlik, düşük olumsuz olay insidansı ve daha düşük tıbbi maliyetler temelinde mükemmel bir strateji olduğu ileri sürülmüştür.

Aktif surveyansın en zorlu kısmı hangi hastaların buna uygun olduğuna karar verilmesidir. Bu her zaman boyuta bağlı değildir. Rekürren laringeal sinire yakın arka lob yerleşimli 8 mm'lik nodülü olan biri aktif surveyans önermek için iyi bir hasta olmayabilirken, lobun ortasında tiroid kapsülüne herhangi bir uzantı veya arka yerleşim göstermeyen 1,5 cm'lik bir nodül olan hastaya aktif surveyans önerilebilir. Aktif surveyans için karar vermedeki diğer bir zorluk, lenf nodlarının tutulumunun değerlendirilmesidir. Ultrason son derece faydalıdır, ancak her zaman yeterli değildir çünkü tiroid bezi hala yerindedir ve tiroidin arkasındaki lenf düğümü tutulumu yeterince değerlendirilemeyebilir. Hashimoto hastalarında bazen, bu lenf düğümlerini metastatik lenf düğümlerinden ayırt etmek zor olabilir. Bir hastada küçük bir tümör, küçük bir tiroid kanseri ve Hashimoto da olabilirken, peritiroidal lenf düğümleri varsa metastaz değerlendirmesi yapmak zor olabilir.

Düşük riskli tiroid kanserli 222 hastanın izlem veya ameliyatla tedavi edildiği prospektif bir çalışmada, hastalar genişletilmiş boyut ( $\leq 20$  mm) ve büyümeye ( $> 5$  mm boyut,  $> 100$  hacim) parametreleriyle güvenli bir şekilde gözlendi. Çalışma sonuçları, ilk kez aktif takibi seçen hastaların ameliyat geçiren hastalara göre daha az kaygı yaşadıklarını da gösterdi. 40 hastanın aldığı retrospektif bir çalışma da  $< 2$  cm lenf nodu metastazı olan tiroid kanserli olguların güvenilir bir şekilde aktif takip ile izlenebileceğini göstermiştir. ATA kılavuzuna göre cerrahi yerine aktif takibin kullanılabileceği durumlar Tablo 17.8'de verilmiştir.

**Tablo 17.8.** Cerrahi yerine aktif takibin kullanılabileceği durumlar

- Çok düşük riskli tümörler olan hastalar (rekuren laringeal sinir, trakea, özofagus lokal invazyonu olmayan, nodal veya uzak metastaz kanıtı olmayan ve sitolojide agresif hastalık özelliği olmayan tiroid papiller mikrokarsinomu)
- Birden fazla komorbid durumu ve yüksek cerrahi riski olan hastalar
- Yaşam beklenisi kısa olan hastalar (önemli kardiyopulmoner hastalık, diğer maligniteler, ileri yaş)
- Tiroid ameliyatından önce ele alınması gereken eşzamanlı tıbbi veya cerrahi sorunları olan hastalar

<sup>a</sup>Aktif takip yaklaşımının değerlendirilmesi için yukarıda listelenen kriterlerden yalnızca birinin karşılanması gereklidir.

## Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlar

Yer işgal eden ve yaygın rekürren nodal hastalıkta, havayolu veya özefagus invazyonu şüphesi olduğunda, boyun US'nin değerlendirmeyi yeterli yapamadığı nodal nükslerde kontrastlı veya kontrastsız BT ya da MRG yapılabilir. Yüksek riskli hastalarda  $Tg > 10 \text{ ng/mL}$  veya anti-Tg antikorlarının giderek yükseldiği durumlarda, RAI görüntülemeden bağımsız pulmoner parankimi görüntülemek için kontrastsız, mediasteni değerlendirmek için kontrastlı toraks BT yapılabilir. Boyun ve toraks görüntüleme sonuçları negatif olan,  $Tg > 10 \text{ ng/mL}$  veya anti-Tg antikorlarının giderek yükseldiği yüksek riskli hastalarda 18FDG-PET/BT, beyin MRG, abdomen BT/MRG ve kemik sintigrafisi yapılabilir. 18FDG-PET/BT, 131I sonrası TTV taramasını tamamlayabilir. Metastazı ve yüksek Tg'si olan 239 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 18FDG-PET/BT'in duyarlılığı %49, 131I'nın duyarlılığı %50 ve birleşik duyarlılık %90 olarak bulunmuştur. 131I negatif hastalarda 18FDG-PET/BT'in pozitif olma olasılığı daha yüksekti.

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve RAI tedavi seçenekleri kullanılabilir. Cerrahi eksizyonun mümkün olamadığı hastalarda, tümör dokusunda RAI tutulumu düşükse özellikle 45 yaş üzerinde eksternal RT uygulanabilir.

Akciğer metastazları varlığında, 131I tutulumu olduğu sürece RAI verilmesi önerilmektedir. Seçilecek dozlar 200 mCi ya da "dozimetri" ye göre hesaplanan daha yüksek ve güvenli dozlar olabilir. İyot tutulumu devam ettiği sürece, yeni dozların ilk 2 yıl için 6 aydan önce verilmemesi önerilmektedir. Ardından daha seyrek (bir yıl) aralıklarla verilebilir. Yüksek doz 131I sonrası TTV, takip sırasında Tg ölçümleri, makrometastazı olanlarda diğer görüntüleme yöntemleri ile metastaz boyutlarının takibi, tedaviye cevabı belirlemeye ve RAI tedavisinin devamına karar vermede önemlidirler. Tedavi cevabını değerlendirmede serum Tg düzeylerinde anlamlı azalma olması ve/veya metastazların büyütüğünde azalma veya büyümeye hızında yavaşlama olması dikkate alınır. Diffüz akciğer metastazları varlığında yukarıda belirtildenden, kısa sürelerle tekrarlayan RAI tedavisi verilen hastalarda pulmoner pnömonitis ve radyasyon fibrozisi gelişebilir.

Tümör farklılaşmasının kaybolduğu olgularda, iyot tutulumunun kaybolmasına ek olarak Tg sentezi de azalabilir. Bu nedenle, serum Tg düzeylerinde azalma olmasına rağmen RAI tutulumunun azalması ve tümör büyütüğünde azalma olmaması veya büyümeye olması RAI tedaviye direnç olduğunu gösterir. RAI tedavisine direnç DTK'de %15-20 oranında görülür.

Metastatik ya da tekrarlayan hastalığı olan hastalarda tanı amaçlı TTV'nin anlamı yoktur. Çünkü tedavi endikasyonunda değişiklik oluşturmayacaktır. 131I tedavisinin toplam üst doz sınırı yoktur. RAI tutulumu olduğu ve yarar tespit edildiği sürece uygulanabilir. Bazı hastalarda  $> 1.000 \text{ mCi}$  RAI vermek gerekebilir. Fakat 600 mCi sonrasında lösemi ve sekonder kanserlerin sıklığında artış olduğu bilinmelidir. Ayrıca,  $> 70$  yaşındaki hastalarda ampirik dozlarda bir defada 150 mCi'den yüksek doz verilmesinden kaçınılmalıdır. Tükürük bezi hasarı ya da nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, tekrarlayan RAI dozlarından sonra daha siktir. 400 mCi ve üzeri dozların hipospermiye yol açabileceği dikkate alınarak, tekrarlayan tedavi öncesi erkek hastalarda sperm, kadınlarda ovum örneği saklanması önerilebilir.

Uzak metastaz nedeni ile RAI tedavisi alacak hastaların rhTSH ile hazırlanması konusunda yeterli veri yoktur. Ancak, endojen hipotiroidinin komorbid durumlar nedeni ile risk yaratabileceği ya

da eş zamanlı hipofizer hastalık nedeni ile TSH'nin yükselmeyeceği veya tedaviyi geciktirmenin ciddi sonuçlar doğurabileceği durumlarda rhTSH ile hazırlık yapılabilir.

RAI tedavisi sonrası gebelik 6 ay-1 yıl sonra planlanmalıdır. Bazı uzmanlar erkeklerde tedavi sonrası üç ay beklenmesini (tam bir sperm siklusu) önermektedir. Emziren annelere RAI tedavisi verilmemelidir. RAI tedavisine sekonder over harabiyeti nedeni ile genel popülasyona göre bir yıl daha erken menopoz olabilir, ancak bu durum kümülatif doz ya da tedavinin verildiği yaş ile ilişkili bulunmamıştır.

Kemik metastazlarının tedavisinde  $^{131}\text{I}$  ya da palyatif amaçla ve ağrı kontrolü için eksternal RT uygulanabilir. Kemik metastazlarında eğer lezyon cerrahi eksizyon için uygun ve izole ise cerrahi, değilse bisfosfonat infüzyonu, denosumab tedavisi, embolizasyon ya da sement injeksiyonu yapılabilir. Bisfosfonat verilecek hastalarda her kullanım öncesi böbrek fonksiyonları ve kalsiyum düzeyi, denosumab verilecek hastalarda kalsiyum düzeyi ve her iki ilaç için ilk kullanım öncesinde diş muayenesi yapılmalıdır. Yaygın kemik metastazlı hastalarda tirozin kinaz inhibitör (TKİ) tedavi verileceğe veya alıyorsa bile bisfosfonat olarak zoledronik asit iv. infüzyon tedavisi üç ayda bir uygulanması önerilmektedir.

Beyin metastazları seyrektrir. Uygun olduğunda cerrahi eksizyon, cerrahi olarak çıkarılamayan ve RAI tutmayanlarda eksternal RT seçilebilir. Bası semptomları oluşturması mümkün kemik ya da beyin metastazlarında RAI ya da eksternal RT sırasında glukokortikoid uygulanması önerilir. RAI tedavisi alacak hastalarda, LT4 kesilmesinden 10-12 gün sonra veya rhTSH injeksiyonundan 6-12 saat önce deksametazon  $3\times2-4\text{ mg}$  başlanması ve steroidin tedavi sonrası bir haftada azaltılarak kesilecek şekilde bir protokol izlenmesi önerilir.

LT4 kesilmesi ile stimüle Tg  $<10\text{ ng/mL}$  ya da rhTSH uygulaması sonrası Tg  $<5\text{ ng/mL}$  olan, ancak yapısal hastalığı olmayan hastalar ampirik RAI tedavisi verilmeden takip edilebilirler. Ancak daha yüksek Tg düzeyi olanlar, serum Tg düzeyleri hızla yükselen hastalar, anti-Tg antikor düzeyi yükselen ancak boyun ve toraks görüntüleme ve/veya  $^{18}\text{FDG-PET/BT}$ 'de tümör odağı saptanmayan hastalarda ampirik RAI tedavisi verilebilir. Ancak tedavi sonrası TTV negatif ise hasta RAI dirençli kabul edilmelidir. Yapısal olarak RAI dirençli DTK beş grupta sınıflandırılır:

- Malign/metastatik doku hiçbir zaman RAI tutmaz (ilk terapötik TTV'de bile tiroid yatağı dışında tutulum yoktur)
- Daha önce RAI tutmasına rağmen artık RAI tutulumu yoktur (iyot kontaminasyonu olmadığından emin olunmalıdır)
- Bazı lezyonlar RAI tutarken bazıları tutmaz
- Metastatik hastalık önemli düzeyde RAI tutmakla birlikte progresyon göstermektedir.
- $>22,2\text{ GBq (600 mCi)}$   $^{131}\text{I}$  tedavisine rağmen metastazlarda progresyon olması

Bu hastalarda artık RAI tedavisi verilmesinin anlamı yoktur. RAI dirençli metastatik DTK'si olan, ancak asemptomatik, stabil veya minimal progresif hastalar TSH supresyonu altında izlenebilirler. Takipte  $>1\text{ cm}$  yumuşak doku metastatik lezyonlar hedef lezyon olarak tanımlanır ve her zaman en büyük çapları ölçülmelidir. Takipte hedef lezyonların en büyük çapı  $<\%20$  artarsa ve 12-15 aylık takipte yeni metastatik lezyon belirmezse hasta stabil kabul edilir. Progresyon gösteren hastalarda ise  $^{18}\text{FDG-PET/BT}$ 'de tutulum olabilir, ancak  $^{18}\text{FDG-PET/BT}$  öncesinde rhTSH uygulamanın görüntülemeye katkısı gösterilememiştir.

Bu hastalarda artık 18FDG-PET/BT, BT, MRG ile metastatik hastalığın ilerleme düzeyi saptanarak eğer RECIST (“Response Evaluation Criteria in Solid Tumors”) kriterleri ile hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamında  $>50\%$  artış oluyorsa, yeni metastatik lezyonlar çıkıyorsa ve hastalıkla ilişkili semptomlar belirliyorsa sistemik ve/veya yönlendirilmiş tedavilere geçiş düşünülmelidir.

Stereotaktik radyasyon ve termal ablasyon tekli uzak metastazlarda özellikle lokal komplikasyon riski yüksek ise cerrahiye karşı iyi bir alternatif olabilirler, ancak DTK'de kullanımı konusunda tecrübe kısıtlıdır.

Son on yılda tiroid karsinogenezinin moleküller mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile tirozin kinaz reseptörünün katalitik aktivitesini inhibe eden ve antiproliferatif etki oluşturan ilaçların kullanıma girmesi RAI dirençli DTK'de sistemik tedaviye yeni bir boyut kazandırmıştır (Bakınız 19. Bölüm - İleri tiroid kanserlerinde, anaplastik tiroid kanserinde yeni ilaçlar).

#### **RAI Dirençli Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlarda TEMD Önerileri**

- TSH  $<0,1$  mU/L tutulmalıdır.
- Takip ve tedavi cevabını değerlendirmede 18FDG-PET/BT dâhil diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.
- RAI dirençli DTK tedavisinde, ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği'nde sorafenib, en az bir tıbbi onkoloji uzmanının bulunduğu altı aylık sağlık raporuna dayanarak ve tıbbi onkoloji uzmanı reçetesesi ile kullanın ve geri ödeme onayı almıştır.
- Lenvatinib endikasyon dışı raporları ile nadir hastada geri ödeme ile temin edilebilmektedir.
- Ülkemizde TKİ'lerle ilgili bilgi birikimi için bu ajanların çok-merkezli çalışma protokollerî dâhilinde kullanılması önemlidir.

#### **Kaynaklar**

1. DeLellis R. Tumours of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology and Genetics of Endocrine Organs; WHO Blue Books Lyon IARC Press; 2004.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. Springer-Verlag, New York, 2010. p.59-64.
3. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008;144:980-7.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1-133.
5. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P Dr, Doherty G, Mandel SJ, Morris JC 3rd, Nassar A, Pacini F, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Somerset H, Sosa JA, Steward DL, Wartofsky L, Williams MD. The ATA Guidelines on Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of eFVPTC without Invasion to NIFTP. Thyroid 2017;27:481-483.
6. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:2692-700.
7. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vieth P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 2008;36:425-437.

8. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 2011;21:125-134.
9. Nikiforov YE, Ohori NP. Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1st edition, Lippincott, Philadelphia, PA, 2012. p.152-182.
10. Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1st edition, Lippincott, Philadelphia, PA, 2012. p.183-262.
11. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y, Drozdovitch V, Gentner N, Gudzenko N, Hatch M, Ivanov V, Jacob P, Kapitonova E, Kenigsberg Y, Kesminiene A, Kopecky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinchera A, Reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, Thomas G, Tirmarche M, Yamashita S, Zvonova I. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot* 2006;26:127-140.
12. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256-1264.
13. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011;58:685-689.
14. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid* 2011;21:135-144.
15. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol* 2012;77:132-138.
16. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21:707-716.
17. Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, Lang BH. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3479-3485.
18. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:778-783.
19. Verkooijen RB, Verburg FA, van Iselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *Eur J Endocrinol* 2008;159:301-307.
20. Verburg FA, Verkooijen RB, Stokkel MP, van Iselt JW. The success of 131I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq 131I. *Nuklearmedizin* 2009;48:138-142.
21. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di GA, Bruno R, Filetti S, Trischitta V. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I wholebody scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:60-63.
22. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3640-3645.
23. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3512-3515.
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328.
25. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Ductus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630.
26. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, Passannanti P, Pontillo-Contillo B, Battaglia V, Mazzeo S, Molinaro E, Elisei R. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:6467-6477.

27. Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Biagini A, Lorusso L, Cappagli V, Pieruzzi L, Giani C, Sabini E, Passannati P, Puleo L, Matrone A, Pontillo-Contillo B, Battaglia V, Mazzeo S, Vitti P, Elisei R. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:R185-205.
28. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010;34:1222-1231.
29. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24:27-34.
30. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mol Pathol* 2016;29:698-707.
31. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et al. The Impact of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma on Rates of Malignancy for Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories. *Thyroid* 2015;25:987-92
32. Kakudo K, Liu Z, Satoh S, Higuchi M, Hirokawa M. Non-invasive follicular thyroid neoplasia with papillary-like nuclear features (NIFTP): diagnosis and differential diagnoses. *J Basic Clin Med* 2017; 6: 14–21.
33. Rosario PW and Mourao GF. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features(-NIFTP): a review for clinician. *Endocrine-Related Cancer* 2019;26:R259-R266.
34. Mehmet Uludag, Adnan Isgor. What has Changed About the Eighth Edition of the Differentiated Thyroid Carcinomas TNM Classification System? How will it Effect the Clinical Practice? *Ş.E.E.A.H. Tip Bülteni* 2017;51(4):255-265. 10.5350/SEMB.20171224115721
35. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer -what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):538-551. doi: 10.1038/s41574-018-0068-3
36. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022 Jan 1;11(1):e210046.
37. Canpolat AG, Sahin M. Diferansiyel Tiroid Kanserleri. In: Ucan B, Kizilgul M (eds). *Klinik Endokrinoloji*, 1th edition: Hipokrat; 2022: 151-7.
38. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. Ross DS, MD. UpToDate <https://www.uptodate.com> (Accessed on May 2022)
39. Ito Y, Miyauchi A. Active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *Ann Thyroid* 2020;5:17
40. Ho AS, Kim S, Zalt C, et al. Expanded Parameters in Active Surveillance for Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1588–1596. doi:10.1001/jamaonc.2022.3875
41. Walter LB, Scheffel RS, Zanella AB, Farenzena M, Faccin CS, Graudenz MS, Dora JM, Maia AL. Active Surveillance of Differentiated Thyroid Cancer Metastatic Cervical Lymph Nodes: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Thyroid.* 2023 Mar;33(3):312-320. doi: 10.1089/thy.2022.0542
42. Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2006
43. Wang H, Fu HL, Li JN, et al. Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging* 2008; 32:32



## MEDÜLLER TİROID KANSERİ

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezindeki kalsitonin (KT) salgılayan parafolliküler C-hücrelerinden köken alır. Tüm tiroid kancerlerinin %4-5'ini oluşturur.

### Klinik

Olguların %75'i sporadik iken %25'i herediterdir ve klinik prezentasyon buna göre farklılık gösterebilir. Herediter MTK, Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) 2A ya da MEN2B'nin bileşenini olabilir. Klinik yaklaşımı ve prognozu değiştireceğinden herediter-sporadik MTK olgularının ayırmayı büyük önem taşır.

Sporadik olgular soliter tiroid nodülü ya da multinodüler tiroid bezi şeklinde prezente olur. Genelde tek taraflıdır ve bilateral olma olasılığı %20'dir. Tümör yükünün fazla olduğu olgularda kliniğe flushing ve/veya diyare eşlik edebilir. Olgular sıklıkla 40-60 yaş arasındadır.

Herediter MTK olguları ise sporadik olgulara göre daha genç yaştadır, hastalarda sendromik tipik bir somatik veya endokrin tutulum yoksa klinik prezantasyonu sporadik olgularla benzerdir. Herediter MTK'da bilateral ve multisentrik tümör sıklığı sporadiklere göre daha fazladır. MEN2A ve 2B olgularının hepsinde MTK varken, değişen sıklıkta çeşitli endokrin hiperfonksiyonlar ve başka sistemik bulgular görülebilir. MEN2A'da feokoromositoma ve primer hiperparatiroidi (PHP), MEN2B'de ise feokromasitoma, marfanoid görünüm, mukoza nörom ve intestinal ganglionörom bileşenleri saptanabilir (Tablo 18.1). MEN2B'de MTK, MEN2A'ya göre daha genç yaşta ortaya çıkar ve daha agresif seyir gösterir.

### Tanısal Algoritma

Ultrasonografi en önemli tanısal görüntüleme yöntemidir. Bir tiroid nodülünün MTK olduğunu telkin eden ve diğer tiroid kanserlerinden ayırt edilmesini sağlayan spesifik bir özellik olmamakla birlikte, çoğu MTK hipo-ekojen solid nodül yapısındadır. MTK C-hücrelerinin yerleşimine bağlı olarak tiroidin üst yarımında lokalizedir ve mikrokalsifikasyon papiller tiroid karsinomda olduğu kadar sık değildir.

Tanıda İİAB önemlidir, ancak diğer DTK'lar kadar spesifik bir sitolojik görünüm olmaması işlemin duyarlığını azaltır. Sitolojik incelemede nükleer kromatinde nöroendokrin tümör hücrelerine özgü tuz biber görünümü varlığı yardımcı olabilir. Aspirasyon örneğinin KT, kromogranin, karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immün boyanması ve TG ile negatif boyanması işlemin duyarlığını arttıracaktır. Şüpheli olgularda İİAB yıkama sıvısında KT ölçümünün yararı olabilir ve serum KT yüksekliği tanıyı destekler.

**Tablo 18.1.** MEN2 Sendromları ve bileşenlerinin görülme sıklığı

Multipl Endokrin Neoplazi 2A (MEN2A)
1) Klasik Multipl Endokrin Neoplazi 2A (MEN2A) MTK (%100) Feokromositoma (%50) Paratiroid neoplazisi (%5-20)
2) Kutanöz liken amiloid ile MEN2A
3) Hirschsprung hastalığı ile MEN2A
4) FMTK
Multipl Endokrin Neoplazi 2B (MEN2B)
MTK (%100) İntestinal ganglionöromatozis ve mukozal nörinomlar (%95-100) Marfanoid habitus (%95-100) Feokromositoma (%50) Mega kolon (%60)

Gagel FR, Shefeline S, Cote G, *Principles of Molecular Medicine* (JL. Jameson, ed), 1998 Humana Press Inc, Totowa NJ'den ve Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, et al; *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid* 2015;25(6):567-610'dan modifiye edilmiştir.

Bazı olgular lobektomi sırasında insidental olarak ya da şüpheli/önemi belirsiz atipi şeklinde bir sitopatoloji endikasyonu ile ameliyat edildikten sonra MTK tanısı alabilirler. Patolojik incelemede MTK folliküler yapı oluşturmayan iğimsi pleomorfik hücreler şeklinde görülür.

Sitolojik tanı sonrası en önemli adım herediter-sporadik olgu ayırmıdır ve bu amaçla RET proto-onkogen analizi yapılması önerilir. Herediter olgularda, otozomal dominant geçişli somatik RET proto-onkogen aktive edici mutasyonu vardır ve bu mutasyon üreme hücrelerinde olduğundan jenerasyonlar arasında aktarılır.

Cerrahi öncesinde sitopatolojik olarak MTK tanısı olan bir olguda, yeterli değerlendirmelerin yapılması olgunun tedavisini yönlendirmede çok önemlidir. Bu amaçla şu değerlendirmeler yapılmalıdır:

### Ultrasonografi

Eğer hastanın daha önce ayrıntılı ve dikkatli bir ultrasonografisi yapılmadıysa, boyunda metastatik lenf nodu açısından preoperatif dönemde boyun USG mutlaka yapılmalıdır. Santral ve lateral lenf nodu kompartmanları araştırılarak varsa lenf bezlerinin haritalanması önerilir.

### Tümör belirteçleri

Tiroïdin C-hücreleri ACTH, B-MSH, KT, CEA, kromogranin, histaminaz, nörotensin ve somatostatin gibi hormonları salgılayabilir. Bunlar içerisinde KT ve CEA, C-hücre yükü ile doğru orantılı olarak artış gösteren değerli belirteçlerdir.

### Kalsitonin

Persistan ya da nüks hastalığı göstermesi açısından hem basal hem de uyarılmış KT düzeyleri tıkipte önemli bir yardımcıdır. Analizler arası farklılıklar nedeniyle, aynı hasta için preoperatif ve postoperatif dönemde aynı analiz yönteminin kullanıldığından emin olunması, KT ölçümünün tanı ve takip değeri açısından önemlidir. Ölçüm için ICMA yönteminin kullanılması yanlış pozitif (heterofil antikor varlığı) ve yanlış negatif ölçüm riskini azaltır. Bunun dışındaki yöntemlerle yalancı pozitif ve negatif sonuçlar elde edilebilir. Yalancı pozitifliliğe neden olan durumlarda (kronik renal yetersizlik, PHP, otoimmün tiroidit, akciğerin küçük ve büyük hücreli kanserleri, prostat kanseri, mastositoz, enterik ve pulmoner nöroendokrin tümörler, sistemik inflamatuar durumlar) uyarı testleri ile KT düzeyi artmazken, MTK'da uyarı testi ile KT artışı görülür. Bu nedenle ayırcı tanıda uyarı testleri yararlı olabilir. Tümör yükü ile uyumsuz nispeten düşük KT değerleri varlığında ise kanca etkisi düşünülmelidir ve KT ölçümünün dilüsyonlu örneklerde tekrarlanması önerilir.

Bazal KT ölçümünde tanışal bir sınır değer maalesef yoktur. Ancak preoperatif dönemde KT  $>500$  pg/mLise metastatik MTK olasılığı yüksektir ve hastanın USG dışında başka radyolojik görüntüleme yöntemleriyle de değerlendirilmesi önerilir.

Uyarı testi olarak günümüzde en yaygın kullanılan test kalsiyum uyarı testidir ve uzun ve kısa test protokolü olarak uygulanabilir. Uzun teste bir gecelik açlık sonrasında sabah basal KT için kan örneği alınır. Daha sonra 15 mg/kg kalsiyum glukonat, 500 mL serum fizyolojik içinde 4 saatte infüze edilir. İnfüzyon bitiminden 1, 2, 3 ve 4 saat sonra serum KT ölçümü için kan örnekleri alınır. Basal KT düzeyine göre en az 20 kat artış MTK'ye işaret eder. Kısa kalsiyum uyarı testinde ise bir gece açlık sonrası basal KT için kan örneği alınır. Daha sonra 0.2 ml/kg kalsiyum glukonat (10 mL, %10 kalsiyum glukonat ampul) 50 ml serum fizyolojik içinde hızlı infüzyon ile uygulanır. Kan örnekleri infüzyon bitimini takiben 2, 5, 7 ve 10. dakikalarda alınarak soğuk zincirde laboratuvara ilettilir. Kadınlarda KT düzeyinin 120 pg/mL, erkeklerde ise 210 pg/mL üzerine çıkması anlamlı artış olarak kabul edilebilir.

### Karsinoembriyonik antijen

Diğer tümörlerden de salgılanıldığından KT gibi erken tanıda kullanılması önerilmez. Ancak MTK olduğu bilinen olgularda, yani cerrahi sonrası hasta takibinde kullanılabilir. Yanlış pozitifliliği (heterofil antikor varlığı, sigara kullanımı, gastrointestinal inflamatuar hastalıklar, benign akciğer hastalıkları ya da tiroid dışı maligniteler) nedeniyle rutin kullanımı önerilmez. Yüksekliği, ancak eş zamanlı olarak KT yüksekliği de varsa anlamlıdır. Eğer MTK tanısı kesin ve KT düşük/N, CEA yüksekse kötü diferansiyeli bir tümöre işaret edebilir. Eş zamanlı KT ve CEA yüksekliği olan olgularda zaman içinde KT düşüşü/normalizasyonu ile CEA artışı olması da diferansiyasyonun azalmasına ve kötü prognoza işaret edebilir.

### Diger radyolojik görüntüleme yöntemleri

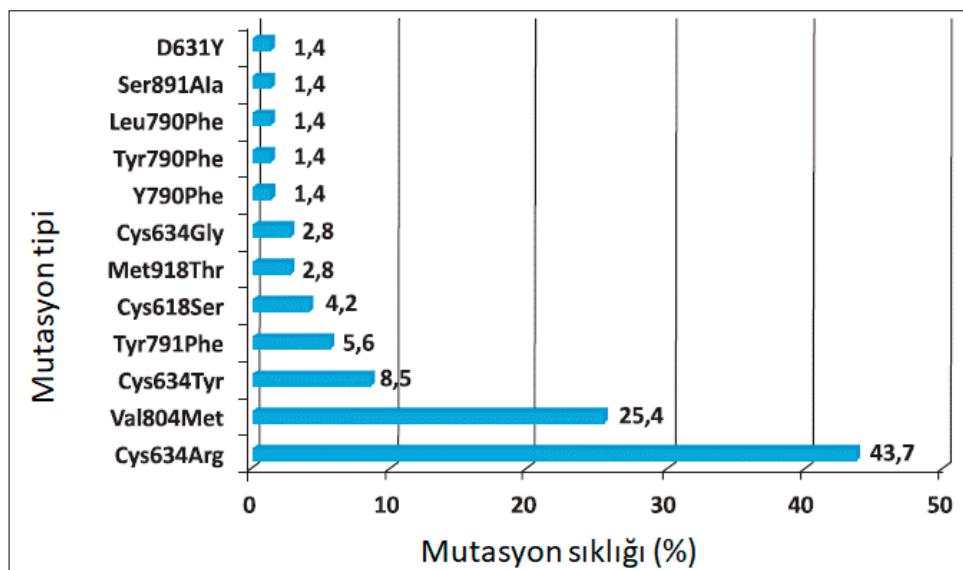
Ultrasonografide yaygın boyun metastazı olan, fizik incelemede bölgesel ve uzak metastaz bulguları olan ve serum KT düzeyi  $>500$  pg/mL olan tüm hastalarda akciğer, karaciğer ve kemik metastazı açısından değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu olgularda kontrastlı boyun ve akciğer BT, 3 fazlı dinamik karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer MRG, aksiyel ve pelvik iskelet MRG ve kemik sintigrafisi incelemeleri önerilir. Metastaz araştırmasında 18FDG-PET/BT ya da F-DOPA-PET/BT'nin rutin olarak yapılması önerilmemektedir.

### RET proto-onkogen analizi

Herediter olguların belirlenmesi için tüm MTK olgularında önerilir. Ret proto-onkogen mutasyon tipi hem MTK seyrini hem de diğer MEN2 komponentlerinin sendroma eşlik etme olasılığını belirler. Bu nedenle klinik tanı, tedavi ve takipte büyük önem taşır. Ek olarak olası taşıyıcıların belirlenmesini sağlar.

Hemen hemen tüm MEN2A, MEN2B ve FMT olgularında ret proto-onkogen mutasyonu saptanırken, sporadik olgulardaki mutasyon sıklığı %50-60'tır. İki tip MEN2 sendromu vardır; MEN2A ve 2B. Tüm MEN2 olgularının %95'ini oluşturan MEN2A'nın ise dört varyantı vardır; klasik MEN2A (tüm MEN2A olgularının %95'i; MTC, daha az sıklıkla feokromositoma ya da PHP, veya her ikisi), kutanöz liken amiloidoz ile birliktelik gösteren MEN2A, Hirschsprung hastalığı ile birliktelik gösteren MEN2A ve familyal MTK (FMTK) (ret proto-onkogen mutasyonu olan izole MTK) (Tablo 18.1). Tüm MEN2 olgularının %5'ini oluşturan MEN2B'de ise MTK infantil dönemde prezente olur ve daha erken lenf nodu metastazı yapar. Olguların %75'i de-novo mutasyona bağlı sporadik olgulardır.

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2015 yılı kılavuzunda ret proto-onkogen mutasyon tiplerine göre hastaların en yüksek (M918T), yüksek (A883F ve C634), orta risk (yüksek riskli mutasyonlar dışındaki mutasyonlar) kategorilerine alınarak tedavi ve takiplerinin yapılması önerilmiştir. Yaygın olarak görülen ret mutasyonları ve bu mutasyonların MTK agresifliği ile ilişkisi Tablo 18.2'de verilmiştir. Türkiye'de TEMD desteğiyle yapılan çok merkezli bir çalışmada ret proto-onkogen mutasyonlarının dağılımı Şekil 18.1'de verilmiştir.



**Şekil 18.1.** Türkiye'de RET proto-onkogen mutasyonlarının dağılımı.

(Aydoğan Bİ, Yüksel B, Tuna MM, Navdar Başaran M, Akkurt Kocaeli A, Ertörer ME, Aydin K, Güldiken S, Şimşek Y, Cihan Karaca Z, Yılmaz M, Aktürk M, Anaforoglu İ, Kebapçı N, Duran C, Taşlipinar A, Kulaksızoglu M, Gürsoy A, Dağdelen S, Erdogan MF. Distribution of RET Mutations and Evaluation of Treatment Approaches in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2016;8(1):13-20'den alınmıştır).

**Tablo 18.2.** MTK mutasyonlarının risk düzeyleri ve MEN2A komponentleri ile ilişkisi

Ret-protoonkogen mutasyonu	Ekzon	MTK risk düzeyi	FEO insidansı	PHP insidansı	KLA	Hirschsprung hastalığı
G533C	8	Orta	+	-	Yok	Yok
C609F/G/R/S/Y	10	Orta	+/++	+	Yok	Var
C611F/G/S/Y/W	10	Orta	+/++	+	Yok	Var
C618F/R/S	10	Orta	+/++	+	Yok	Var
C620F/R/S	10	Orta	+/++	+	Yok	Var
C630R/Y	11	Orta	+/++	+	Yok	Yok
C631Y	11	Orta	+++	-	Yok	Yok
C634F/G/R/S/W/Y	11	Yüksek	+++	++	Var	Yok
K666E	11	Orta	+	-	Yok	Yok
E768D	13	Orta	-	-	Yok	Yok
L790F	13	Orta	+	+	Yok	Yok
V804L	14	Orta	+	+	Yok	Yok
V804M	14	Orta	+	-	Var	Yok
A883F	15	Yüksek	+++	+	Yok	Yok
S891A	15	Orta	+	-	Yok	Yok
R912P	16	Orta	-	-	Yok	Yok
M918T	16	Çok yüksek	+++	+++	Yok	Yok

FEO: feokromositoma, PHP: Primer hiperparatiroidi, KLA: Kutanöz liken amiloid. + %10, ++ %20, +++ %50)

(Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, ve ark. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610'dan modifiye edilmiştir.)

### MEN2 açısından değerlendirme ve yaklaşımlar

Tiroid bezinde multifokal tümör ve ailede MTK varlığı herediter MTK açısından uyarıcıdır. Bu olgularda çoğu zaman genetik test için yeterince vakit yoktur. Onkogen analizi olmasa dahi, bu olguların cerrahi öncesi feokromositoma açısından mutlaka araştırılması önerilir. Feokromositoma tanısı kesinleşen olgularda ise cerrahi öncelik feokromositomada olmalıdır.

MEN2A olgularında MTK'ye eşlik eden sendromik komponenti ve bunun sıklığını belirleyen ret proto-onkogen mutasyonunun tipidir (Tablo 18.2). MEN2A'da görülen FEO her zaman benigndir, adrenal glanda sınırlıdır, sıklıkla multisentrikir ve bilateraldır. Proto-onkogen mutasyonu olan olgularda, bir adrenal bezde FEO varsa diğerinde de 10 yıl içinde FEO gelişir. Olgularda HPT daha nadirdir, varsa hafif ve sıklıkla semptomatiktir. Glandlar senkronize tutulabileceği gibi asenkron gland hiperplazisi de görülebilir. MEN2A olgularında HPT taramasının FEO taraması ile eş zamanlı olarak yapılması önerilir. Kutonöz liken amiloid ise stresle artan, güneş ışığı ile hafifleyen bir kaşıntı ile prezente olur. Sıklıkla interskapular bölgelerdedir. Kaşıntıya bağlı olarak daha sonra hiperpigmentasyon gelişir. Bazen MTK'dan yıllar önce başlar. Semptomlar nemlendirici ürünler, topikal glukokortikoidler, sistemik antihistaminikler ve fototerapi ile kısmen kontrol edilebilir. Vandetanible lezyonda kompleks remisyon olduğu bildirilmiştir. Hirschsprung hastalığından ise ancak ilişkili ret proto-onkogen mutasyonu olup, kolon ile ilişkili yakınmaları olan hastalarda şüphе edilmelidir.

## Evreleme ve Risk Sınıflandırması

Prognозу belirleyen en önemli faktörler yaş ve hastalık evresidir: tümör çapı, KT düzeyi lenf nodu ve uzak organ metastazının varlığı; bunlar arttıkça прогноз kötüleşir. Lenf nodu metastazı ve dolayısıyla прогнозу belirleyen en önemli parametre ise tümör boyutudur. Tümörü T1 olan bir olguda lenf nodu metastaz oranı %10'larda iken, T4 bir olguda metastaz olasılığı %86-93'tür. Tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere karşı olguların %70'inde tanı anında lenf nodu metastazı vardır. Tablo 18.3'te MTK için evreleme ve TNM sınıflaması verilmiştir.

**Tablo 18.3.** MTK için evreleme ve risk sınıflaması

### AJCC/TNM sınıflaması-2010

#### Primer tümör (T)

T0 primer tümör bulgusu yok,

T1 tümör en büyük çapı  $\leq 2$  cm (tiroide sınırlı),

T1a  $\leq 1$  cm,

T1b  $> 1$  cm  $\leq 2$  cm,

T2  $> 2$  cm  $\leq 4$  cm (tiroide sınırlı),

T3  $> 4$  cm (tiroide sınırlı) veya minimal tiroid dışı yayılım (örneğin; sternotiroïd kas veya peritiroidal yumuşak doku yayılımı),

T4a herhangi bir çapta fakat tiroid kapsülü dışına, cilt altı yumuşak dokuya, larinks, trakea, özofagus veya reküren siniri infiltré edecek şekilde uzanmış,

T4b prevertebral fasayı invaze etmiş veya karotis arteri veya mediastinal damarları içine almış.

#### Bölgelik lenf nodları (N)

Nx bölgelik lenf nodları değerlendirilmemiştir,

N0 bölgelik lenf nodu metastazı yok, N1 bölgelik lenf nodu metastazı,

N1a "seviye VI" ya metastaz (pretrakeal, paratrakeal ve prélaryngeal/delphian),

N1b tek tarafta, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal (seviye VII) lenf nodu metastazı.

#### Uzak metastaz (M)

M0 uzak metastaz yok,

M1 uzak metastaz.

EVRE	TNM	TANIM	EVRE
I	T1, N0, M0	Tümör çapı $< 2$ cm ve ekstratiroidal yayılım yok	1
II	T2, N0, M0 T3, N0, M0	Tümör çapı 2-4 cm ve ekstratiroidal yayılım yok	I2
III	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0	Tümör çapı $> 4$ cm veya seviye VI lenf nodu metastazı veya tümör çapından bağımsız olarak mikroskopik ekstratiroidal yayılım	3
IVa	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0	Uzak metastaz veya seviye VI dışındaki lenf nodu bölgelerine metastaz veya yumuşak doku yayılımı	4
IVb	T4b, herhangi bir N, M0		
IVc	Herhangi T, herhangi bir N, M1		

## Tedavi

### Cerrahi tedavi

#### Tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu

Tedavide ilk seçenek cerrahidir ve birçok kılavuz total tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonunu (düzey VI) önerir. Yakın zamanda ise preoperatif KT <20 pg/mL ise sadece total tiroidektominin yeterli olduğu yönündeki görüş daha yaygındır.

Mutasyon durumu bilinmeksiz hemitiroidektomi veya lobektomi uygulanmış olan olgularda, postoperatif ret proto-onkogen mutasyonu saptanırsa serum KT düzeyi yüksek veya görüntülemede MTK'ye ait rezidü varsa tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır. Postoperatif mutasyon taraması negatif olgularda ise tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayabilir. Sporadik olgularda postoperatif KT düzeyi yüksek ve boyun USG'de metastaz varsa tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır.

#### Lateral lenf nodu diseksiyonu

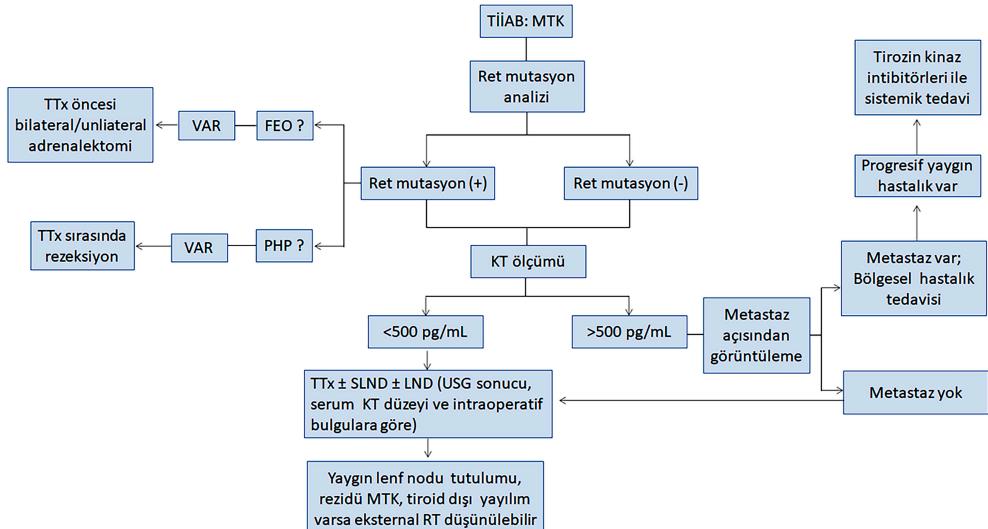
Preoperatif görüntülemede santral boyun lenf nodu tutulumu varsa santral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak o tarafa lateral boyun diseksiyonu da önerilir. Preoperatif görüntülemesi normal olgularda lateral boyun diseksiyonu için ATA kılavuzu KT değeri için bir sınır değer belirlemekle birlikte, yüksek KT düzeyi durumunda ipsilateral lenf nodu diseksiyonu önerir. Ancak preoperatif değerlendirmede hem santral hem de lateral lenf nodu tutulumu var ve serum KT düzeyi >200 pg/mL ise karşı tarafa da lenf nodu diseksiyonu önerilir. ESMO kılavuzunun serum KT düzeyine göre spesifik lenf nodu diseksiyonları ile ilgili önerileri Tablo 18.4'te özetlenmiştir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 kılavuzu unilateral ve <1cm tümörlerde total tiroidektomi ile unilateral santral lenf nodu diseksiyonu önerirken, bilateral veya ≥1 cm tümörlerde total tiroidektomi ve bilateral santral lenf nodu direksiyonu önerir. MEN2A ve ailesel MTK olup tümör çapı >1 cm veya santral lenf nodu metastazı varsa, total tiroidektomi, santral ve lateral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.

**Tablo 18.4.** Serum kalsitonin düzeyine göre operasyon önerileri

KT (pg/mL)	Boyun USG: metastaz (-)	Boyun USG: metastaz (+)	KT (pg/mL)
<20	TT	TT + bilateral SLND+ tutulan lenf nodu düzeyi diseksiyonu	≤200
20-50	TT+bilateral SLND		
50-200	TT+bilateral SLND+ipsilateral boyun diseksiyonu (IIA, III, IV)		
200-500	TT + bilateral SLND+bilateral boyun diseksiyonu (IIA, III, IV)	TT + bilateral SLND+ tutulan lenf nodu düzeyi + kontralateral lenf nodu diseksiyonu	>200
>500	M0	M1	
	TT+ bilateral SLND+ bilateral boyun diseksiyonu (IIA, III, IV)	Hastalık progresyonu ve semptomlara göre karar verilmeli	

KT: kalsitonin, SLND: santral lenf nodu diseksiyonu.



**Şekil 18.2.** TİİAB sonucu ile MTK tanısı konulan olgularda tanışal ve tedavi edici yaklaşım algoritması.

Preoperatif görüntülemede lenf nodu tutulumu saptanamayan olgularda intraoperatif santral lenf nodu metastazı şüphesi varsa, bu durumda ipsilateral lateral lenf nodu diseksiyonu önerilir. İlk ameliyatta lateral lenf nodu diseksiyonu yetersiz yapılmış ( $\leq 5$  metastatik lenf nodu) ve preoperatif KT düzeyi  $<1000$  pg/mL olgularda ise ATA kılavuzu o kompartmana yönelik lateral lenf nodu diseksiyonu önerir. Şekil 18.2'de TİİAB ile MTK tanısı alan olgularda tanışal ve tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.

## Metastatik Olgulara Yaklaşım

Rezeksiyon şansı olmayan, uzak metastazı olan MTK olgularında bölgesel hastalık kontrolüne yönelik, paratiroid fonksiyonlarını koruyacak biçimde ve organ komplikasyonundan kaçınılacak şekilde santral ve lateral lenf nodu diseksiyonunu da içeren operasyonlar önerilir.

## Cerrahi Sonrası Takip

Hastalar postoperatoratif dönemde fizik muayene, boyun USG, serum KT düzeyi ve CEA düzeyi ile takip edilir. ATA kılavuzu KT ve CEA düzeyinin postoperatoratif 3. ayda ölçülmesini önerir. Düşük veya normal serum KT düzeyi olan olguların ilk yıl 6 ay ara ile, sonrasında ise yıllık olarak takibi yapılır. Postoperatoratif KT yüksek ancak  $\leq 150$  pg/mL ise boyun USG yapılması, metastaz saptanmazsa 6 ayda bir fizik muayene, USG ve serum KT, CEA düzeyleri ile takibi önerilir. Postoperatoratif serum KT  $>150$  pg/mL ise, boyun USG ve akciğer BT önerilir. Bu yöntemlerle odak saptanmazsa kontrastlı karaciğer MRG ya da 3 fazlı kontrastlı karaciğer BT, kemik sintigrafisi ve pelvik-aksiyel iskelet MRG ile tarama önerilir. Odak saptandığında cerrahının mümkün olabileceği bir durum varsa operasyon önerilir.

Postoperatif KT düzeyi sürekli yüksek ancak tüm incelemelere rağmen odak saptanamıysa serum KT ve CEA düzeyinin ikiye katlanma süresi (doubling time) takip edilmelidir. İkiye katlanma süresi 6-12 ay olan olgularda bulgulara göre ek tedaviler uygulanmalıdır. İkiye katlanma süresi >2 yıl olanlarda 6 ay aralıklarla takip uygundur. İkiye katlanma süresi <6 ay olan olgularda ise 5-10 yıllık sağ kalım oranları düşüktür ve buna göre hareket edilmelidir. Bunun dışında KT düzeyi stabil olmasına rağmen CEA düzeyi hızlı artış gösteren olgularda ve akciğer metastazı olan MTK'lı olgularda tümör hacminin “iki katına çıkma süresi” <1 yıl ise прогноз kötüdür. Bu hastalarda sistemik tedavi önerilir.

## Sistemik Tedavi

Metastatik veya lokal ileri evrede olan progresif veya semptomatik hastalığı olanlarda hedefe yönelik tedaviler (konvansiyonel radyoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri, immünoterapi) önerilebilir. Tedavi kararı için semptom varlığı, hastalık progresyonuna bağlı yapısal sorunlar, hastalığın lokalizasyonu ve metastazın yeri gibi çeşitli klinik faktörler değerlendirilir.

Yetersiz biyokimyasal yanımı olan ancak herhangi bir odak saptanamayan olgularda konservatif yaklaşım, yani takip tercih edilebilir. Uzak metastazı olmayan lokal hastalıkta öncelikli tedavi cerrahıdır, ancak EBRT (eksternal beam radiation therapy) veya radyoterapi de uygulanabilir. Asemptomatik, küçük lenf nodu metastazı olan olgularda tekrarlayan operasyonların kür sağlamaması ve cerrahi komplikasyon riskini artırmaması nedeniyle bu hastalarda aktif takip tercih edilebilir.

## Sistemik kemoterapi

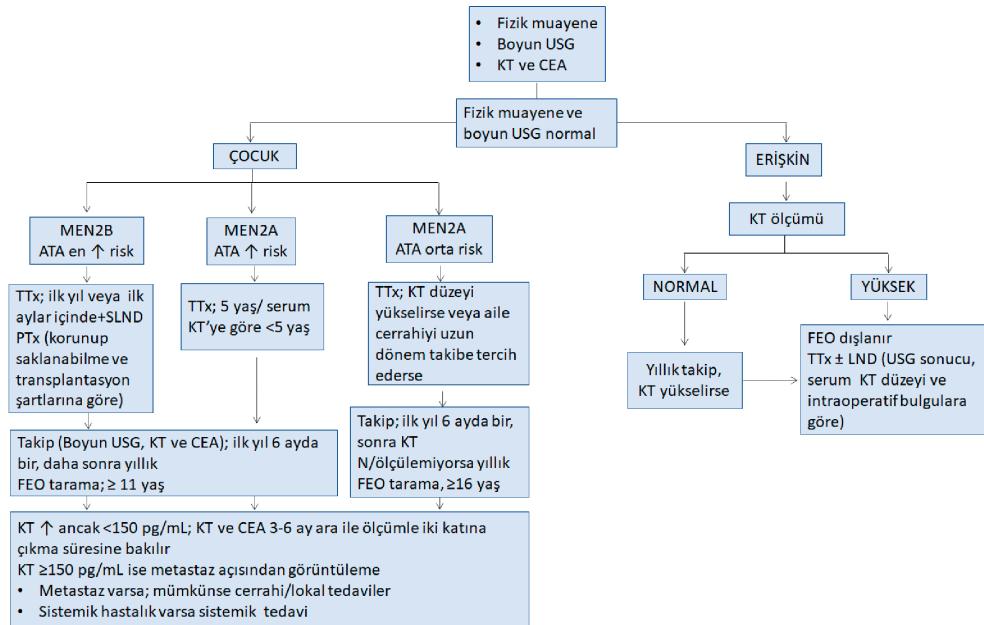
Birçok kılavuzda sitotoksik kemoterapi tedaviler düşük etkinlikleri, ciddi yan etkileri ve tümörde direnç gelişmesine neden olma riskleri nedeniyle önerilmez. Günümüzde metastatik veya lokal ileri evre MTK tedavisinde kinaz inhibitörleri, yüksek afiniteli RET inhibitörleri, radyonüklid tedaviler ve immünoterapi denenmektedir.

## Tirozin kinaz inhibitörleri

RET proto-onkogen mutasyonları tiroidin tirozin kinaz reseptörünün aşırı üretilmesine ve bunun sonucunda hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve apoptoz ilişkili hücresel mekanizmaların aşırı aktivasyonu neden olur. Bu durum tüm herediter MTK olguları ve sporadik MTK olgularının %40-50'inde tümör gelişiminden sorumludur.

Metastatik ve lokal ileri semptomatik veya progresif MTK olgularında ilk onaylanan sistemik tedavi ajanı tirozin kinaz inhibitörlerinden cabozantinib ve vandetanibdir. Cabozantinib yüksek riskli RETM918T mutasyonu olan olgularda daha etkilidir. Diğer tirozin kinaz inhibitörleri (lenvatinib, anlotinib, regorafenib) ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

NCCN panelinde ise diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin de (sunitinib, lenvatinib, sorafenib ve pazopanib) kullanılması önerilirken vandetanib veya cabozantinib tedavisine rağmen hastalık ilerliyorsa dacarbazin veya kombiné kemoterapiler önerilir.



**Şekil 18.3.** Aile taraması sırasında ret proto-onkogen mutasyonu saptanan taşıyıcılarda yaklaşım.

Metastatik veya ileri evre MTK tedavisinde ponatinib, anlotinib ve TPX-0046 gibi birçok tirozin kinaz inhibitör ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

### Yüksek selektif RET kinaz inhibitörleri

İki spesifik RET kinaz inhibitörü (selpercatinib, pralsetinib) 2020 yılında ret proto-onkogen mutasyonu olan metastatik ve ileri evre MTK olgularının tedavisi için onaylamıştır. NCCN kılavuzunda da selpercatinib ve pralsetinib yüksek potansiyelleri ve düşük toksisiteleri nedeniyle önerilir. Bu tedaviler ret proto-onkogen somatik mutasyonu olan olgularda önerilir. Yan etkileri hipertansiyon, karaciğer enzim artışı, hiponatremi ve diaredir.

### RAS mutasyonu olan MTK olgularında hedefe yönelik tedavi

Ret proto-onkogen mutasyonu olmayan sporadik MTK olgularının yaklaşık %40'ında HRAS ve KRAS mutasyonları görülür. HRAS'a yönelik olarak tipifarnib (farnesiltransferaz inhibitör) tedavisinin faz II çalışmaları devam etmektedir.

### İmmunoterapi

İmmünoterapinin anaplastik tiroid kanseri tedavisinde rolü olmasına rağmen, ileri evre MTK ile ilgili net bir öneri yoktur. Günümüzde bu alanda çalışmaları devam etmektedir. Bu tedavilerin ana hedefi RAS mutasyonlarıdır. Semptomatik, ilerlemiş, yüksek tümör mutasyon yükü ( $\geq 10$  mutasyon/megabaz) olan progresif MTK tedavisinde NCCN kılavuzu pembrolizumabı önerir.

### Eksternal radyoterapi

Boyun ve mediastinal lokal rekürrens riski yüksek olan seçilmiş olgularda (üst havayolu obstrüksiyonu riski olanlar) ATA 2015 kılavuzu postoperatif adjuvan radyoterapi (RT) önerir. Ayrıca beyin, kemik ve deri metastazı olan olgularda palyatif amaçlı RT uygulanabilir. Ancak tedaviye karar verirken elde edilecek potansiyel yarar ile yan etki risklerinin dengesi açısından dikkatli düşünülmelidir.

### Nükleer tedavi

Seçilmiş olgularda hedefe yönelik radyoimmünoterapi hem ATA 2015 hem de ESMO 2019 kılavuzları tarafından önerilir. Somatostatin analogları ile konjuge peptit reseptör radyonüklid tedavi (<sup>90</sup>Y-DOTATOC, <sup>77</sup>Lu-octreo-tate) uzun süredir kullanılmaktadır ve %62,4 gibi önemli bir oranda hastalık kontrolü sağladığı gösterilmiştir.

### Taşıyıcı olgulara yaklaşım

Ret proto-onkogen mutasyonu saptanan taşıyıcılara da proflaktik total tiroidektomi önerilir. Çocuklarda tiroidektominin yaşını belirleyen faktör mutasyonun risk kategorisidir. Son ATA kılavuzunda çok yüksek risk grubunda (M918T) olan çocuklara yaşamın ilk yılında, yüksek risk kategorisinde olan çocuklara ise 5 yaşından önce proflaktik tiroidektomi önerilir. Ancak yüksek risk grubundaki çocuklarda bazal veya uyarılmış KT düzeyi yüksekse tiroidektomi daha erken yaşlarda yapılabilir. Ultrasonografide patolojik lenf nodu saptanırsa veya KT düzeyi  $>40\text{ pg/mL}$  ise santral lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Orta risk grubundaki mutasyonların saptandığı çocuklarda ise fizik muayene, ultrasonografi ve serum KT düzeylerine göre operasyon 5 yaşına kadar ertelenebilir. MEN2B grubundaki taşıyıcılarda KT düzeyi  $<30-60\text{ pg/mL}$  olsa da mümkün olan en kısa sürede proflaktik tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. RET mutasyonu taşıyan yetişkinlerde ise KT düzeyine göre total tiroidektomi ve uygun lenf nodu diseksiyonu önerilir. Taşıyıcı olgulara yaklaşım Şekil 18.3'te özetlenmiştir.

## TEMĐ Önerileri

- Hem hastaya yaklaşım hem de aile taraması gerektirmesi açısından sporadik ve herediter MTK ayırımının yapılması ve buna göre yönlendirmelerin yapılması önemlidir (B).
- MTK tanısında USG değerli olmakla birlikte MTK için özgül bir bulgu yoktur (A).
- Tanida TiİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir, ancak MTK tanısında duyarlılığı DTK'ler kadar yüksek değildir (B).
- MTK hastalarında KT değerli bir tümör göstergesidir ve tanıda, hastalığın yaygınlığı ve прогнозunu belirlemeye ve takipte çok değerli rol oynar (B).
- TEMĐ her nodüler guatr vakasına rutin KT ölçümünü önermez. Ancak TiİAB şüpheli, atipik ve sonografide tipik DTK bulgusu olmayan vakalarda MTK akla gelmelidir. Bu durumda serum KT ölçümü ayrıca tanıda yardımcı olabilir (C).
- Ülkemizde KT ölçümleri laboratuvarlar arasında değişiklikler gösterebileceği için, yüksek klinik şüphe ve beklenmeyen sonuçlarda ölçümün değişik bir laboratuvara tekrarlanması önerilir (C).
- TiİAB ve KT düzeyleri ile MTK tanısı almış olgulara ailede MTK öyküsü şartı aranmaksızın mutlaka ret proto-onkogen mutasyon analizi yapılmalıdır (B).
- Ülkemizde en sık saptanan mutasyonlar ekzon 11(634) ve 14(804) olduğundan, TEMĐ ülkemiz için mutasyon analizinde (analizlerin güvenilir referans bir laboratuvar tarafından, tek elden ulusal bir kayıt sistemi dahilinde yapılması önemlidir) aşağıdaki sıralamayı önermektedir (B);

**TEMĐ-A:** Ailede mutasyonu bilinen kişilerde, bildirilen mutasyon için ilgili tek ekzonun çalışılması yeterlidir.

## TEMĐ Önerileri

**TEMĐ-B: MEN2A fenotipli indeks olgular (ailede daha önce analiz yapılmamış ise);**

- 1. Basamak: Ekzon 11 negatif ise ekzon 14
- 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise 8, 10, 13, 15 ve 16. ekzonlar
- 3. Basamak: Bir ve ikinci basamak negatif ise tüm gen dizi analizi

**TEMĐ-C: MEN 2B fenotipi olan olgular;**

- 1. Basamak: Öncelikle ekzon 16 negatif ise ekzon 15
- 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise tüm gen dizi analizi

**TEMĐ-D: Sporadik gibi gözüken MTK'ler;**

- 1. Basamak: Ekzon 11, negatif ise ekzon 14
- 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise 8, 10, 13, 15 ve 16. ekzonlar
- Ret "germline" mutasyonunun saptanması durumunda, indeks olgunun birinci derece tüm akrabalarına ret mutasyon analizi yapılmalıdır ve genetik danışma verilmelidir (B).
- Herediter MTK düşünülen ve/veya ret proto-onkogen mutasyonları bulunan olgularda, MTK'ye yönelik girişim öncesi FEO ve PHP dışlanmalıdır (B).
- Preoperatif dönemde iyi bir boyun USG ile santral ve lateral kompartmanların araştırılıp, varsa patolojik lenf bezlerinin haritalanması önemlidir (B).
- Preoperatif USG'de yaygın boyun metastazı olan, fizik incelemede bölgelik ve uzak metastaz bulguları olan ve serum KT düzeyi  $>500 \text{ pg/mL}$  olan tüm hastalar akciğer, karaciğer ve kemik metastazı açısından değerlendirilmelidir (C).
- Ülkemiz koşullarında erken PTx'ler dışında MTK'lerin tümüne SLND önerilir.
- Metastatik MTK nedeniyle TKI tedavisi planlanan hastaların ülkemizde belli bir milli protokol dahilinde takipleri önemlidir.

## Kaynaklar

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. Springer-Verlag, New York, pp 2010. p.59–64.
2. Bockhorn M, Frilling A, Rework S, ve ark. Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004;14:468-70.
3. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Punales MK, Vieira JG, Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid* 2008;18:895-9.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, ve ark. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
5. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, The European Thyroid Association Task Force. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5–14.
6. Erdogan MF, Gürsoy A, Ozgen G ve ark. RET protooncogene mutations in apparently sporadic Turkish medullary thyroid carcinoma patients: Turkmen study. *J Endocrinol Invest* 2005;28:806-9.
7. Aydogan BI, Yüksel B, Tuna MM ve ark. Distribution of RET mutations and evaluation of treatment approaches in hereditary medullary thyroid carcinoma in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:13-20.
8. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
9. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolk B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European Thyroid Association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;1:216-31.
10. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD ve ark. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1996;44:249-57.
11. Filetti S, Durante C, Hartl D ve ark. ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883.
12. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF ve ark. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
13. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664-71.
14. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF ve ark. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, doubleblind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-41.
15. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP ve ark. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-46.
16. Filetti S, Durante C, Hartl DM ve ark. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the useof systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(7):674-684.



## İLERİ TİROID KANSERLERİNDE YENİ İLAÇLAR

Tiroid kanserinin moleküler karakterizasyonundaki önemli bilimsel ilerlemeler, ilerlemiş kanserler( kanserler) için hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri ve antianjiojenik ilaçlar gibi tedavilerin kullanımını (kullanımını) artırmıştır. Son zamanlarda, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, apoptoz, immün baskılama, metabolomik (böyle bir kelime kökü yok?? metabolik olabilir mi?) yeniden programlama ve epigenetik değişiklikleri hedefleyen birkaç yeni ilaçlarla deneyimler gerçekleşmektedir

Diferansiyel tiroid kanserinde (DTK) sağkalım küçük bir grup hasta hariç; esas olarak oldukça iyidir. Metastatik radyoaktif iyot -avid (iyota dirençli veya iyota duyarlı olmayan, iyot tutmayan ifadelerinden birini tercih edebiliriz) olmayan DTK'de, beş yıllık sağkalım %10 kadardır. Bu düşük düzey (azalmış sağkalım) tabi ki daha kötü bir прогнозun göstergesidir.

Az diferansiyel tiroid kanserinde beş yıllık genel sağkalım %62-85. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım (sağkalım)%66 dır.

Tiroid bezinde sınırlı medüller tiroid kanseri (MTK) için genel 10 yıllık sağkalım %95.6'dır. Ancak tanı anında uzak metastatik hastalığı olan hastalarda bu oran %40'a kadar düşmektedir.

DTK için standart radyoaktif iyot (RAI) tedavisi hastaların %5-22'sinde etkili olmadıklarından ve metastatik hastalığı olan MTK'lı hastalarda cerrahi tedavi küratif olmadıklarından, spesifik olarak tiroid kanserinde bulunan anomalik sinyal yolaklarını hedef alan küçük moleküller geliştirilmiştir.

Anaplastik tiroid kanseri (ATK) için medyan genel sağkalım (OS) 4 ay ve 6 aylık OS %35'tir. ATK için hastalığa özgü mortalite %100'e yaklaşır:

Bu nedenle, ATK tüm tiroid kanserlerinin %1 ila %1,5'ini oluştursa da, ölümcül ve hızla ilerleyen doğası nedeniyle yıllık tiroid kanserine bağlı ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur.

### **İleri Tiroid Kanseri Tanımı**

Uzak metastaz yapmamış tiroid kanserlerinde kanser tipinden bağımsız lokal ileri tanımı için fikir birliği yoktur. Lokal ileri tiroid kanserlerinin en yaygın olarak kabul edilen şartı aşağıdakilerden herhangi birinin tümör veya nodal hastalık ile invazyonun mevcudiyetidir:

- Rekürren laringeal sinirlerin tutulumu
- Aerodigestif sistemin tutulumu
- Büyük damar (internal juguler ven ve internal karotid arter) tutulumu
- Yaygın yumuşak doku tutulumu olan veya olmayan. santral veya lateral kompartmanda çok sayıda hacimli bilateral nodal metastaz.

DTK ve Az Diferansiyel Kanseri (PDTK) olgularında eğer hedef lezyonda iyot alımı yoksa veya iyot-131 tedavisinden 12-16 ay sonra ilerleyici hastalık izlenirse veya 22.3 GBq'nın üzerinde bir kümülatif iyot-131 dozu aldıktan sonra ilerleyici hastalık varsa ileri DTK/Az diferansiyel tiroid kanseri olarak tanımlanır.

Meduller Tiroid kanseri için durum baktığımızda; tüm MTK hastalarının kabaca %10'unda tanı anında uzak metastazlar mevcuttur. Ancak takip sırasında daha yüksek oranlara (%19-38) rastlanır.

Aşağıdaki özelliklerden en az birinin varlığında olgular ilerlemiş metastatik meduller tiroid kanseri sınıflandırılır:

- RECIST kriterleri dikkate alındığında 12-14 aylık süre içinde hastalıkta ilerleme olması
- Semptomatik hastalık olması veya spesifik bir tedaviye uygun olmayan lokalize hastalık veya symptom varlığı
- Lokal tedavilere uygun olmayan yakın anatomik yapılara invazyon varlığı
- Küçük birbirinden ayrı lezyonlar olmasına rağmen büyük tümör yükü göstergesi olarak kalsitonin ve/veya CEA ikiye katlanma süresi 6 aydan az olması
- Alternatif etkili bir tedavinin olmadığı şiddetli, inatçı MTK ile ilişkili ishal veya paraneoplastik Cushing sendromu.

İleri MTK'ler genel olarak, vücutta kızaarma ve ishal gibi rahatsız edici symptomlara neden olabilen çeşitli peptitlerin (örn. prostaglandinler, kininler, vazoaktif bağırsak peptitleri, serotonin, histaminaz) salgılanmasıyla ilişkilidir. Bu symptomların yönetimi tedavinin ilk hedefi olmalıdır.

Anaplastik tiroid kanserinde kanser evresinin evre IVB veya evre IVC olması ilerlemiş olarak dikkate alınır.

Tiroid kanserinde yeni ilaçlar esas olarak hücrenin farklılaşması ve büyümesinde rol alan moleküler faktörleri ve reseptörleri hedefleyen ilaçlardır.

***Bu nedenle tiroid kanserinin moleküler özelliklerine kısaca değinmek uygun olacaktır.***

Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), fosfoinositid-3-kinaz (PI3K), reseptör tirozin kinaz (RTK) ve Wingless/Integrated (WNT) gibi çoklu sinyal yollarının düzensizliğinin tiroid kanseri patogenezine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Tiroid kanseri genellikle bu yollarda yer alan genlerin genetik değişiklikleri ile ilişkilidir.

DTK'de gözlenen en yaygın sürücü (driver) genetik değişiklikleri, fare sarkomu viral onkojen homolog B (BRAF), sığan sarkomu RAS ve RET (transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenmiş)/PTC yeniden düzenlemelerindeki mutasyonları içerir; Az'diferansiyel tiroid kanseri ve ATK'da, TP53 (tümör proteini p53) mutasyonları sıklıkla gözlenir. MTK'de, RET onkogenindeki nokta mutasyonları ve patojenik RAS varyantları yaygındır.

Bu moleküller değişiklikler 3 ana grupta sınıflandırılabilir:

- 1- MAPK ve PI3K Sinyal Yolundaki Moleküler Değişiklikler
- 2- RTK Sinyal Yolundaki Moleküler Değişiklikler
- 3- Diğer Moleküler Değişiklikler

## 1- MAPK ve PI3K sinyal yolundaki moleküler değişiklikler

Tiroid kanserinde MAPK ve PI3K sinyal yollarıyla ilişkili en yaygın genetik değişiklikler, BRAF, RAS, PTEN (Fosfataz ve tensin homolog), AKT (Protein Kinaz B) ve PI3KCA (Fosfatidilinositol 4,5-Bisfosfat 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) mutasyonlarını içerir.

## 2- RTK sinyal yolundaki moleküler değişiklikler

Reseptör tirozin kinazları (RTK'ler), MAPK ve PI3K yolaklarının yukarısındadır. RTK'lerdeki ve RTK-gen füzyonlarındaki mutasyonlar, aşağı akış RAS/MAPK ve PI3K/AKT yollarını değiştirecek onkojenik transformasyona/ilerlemeye yol açabilir.

Benzer şekilde, MAPK ve PI3K yollarının bileşenlerindeki mutasyonlar, tümorogenez destekleyebilir.

RTK'ler, proliferasyon, farklılaşma ve metabolizma gibi süreçlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar ve RTK'lerdeki genetik değişiklikler, kanserde sıkılıkla rapor edilmiştir.

Tiroid kanserlerinde RTK değişikliklerinden en sık olanı RET protoonkogen oluşumudur. PTK'de RET'in en yaygın genetik değişiklikleri, RET-PTC füzyonlarıdır.

PTK'lerde nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) yeniden düzenlemeleri bildirilmiştir. NTRK'ler, NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 genleri tarafından kodlanan reseptör tirozin kinazlardır.

Tiroid kanserinde anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geninde de mutasyonlar ve gen yeniden düzenlenmesi bildirilmiştir. ALK gen füzyonları esas olarak ATK ve Az diferansiyel tiroid kanserinde gözlenir, ancak düşük frekanslarda PTK'de de bulunur.

Diğer RTK genetik değişiklikleri, PTK'de OFD1 (Oral-Facial-Digital Syndrome 1) ve VCL (Vinculin) ile FGFR2 (Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 2) gen füzyonlarını içerir; Az diferansiyel tiroid kanseri EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü), FGFR2 ve FLT3'te (Fms-Relat.ed Reseptör Tirozin Kinaz 3) yanlış anlamlı mutasyonlar (missense); ve EGFR, PDGFR $\alpha$  (Platelet-Türevli Büyüme Faktörü Reseptörü Alfa), PDGFR $\beta$  (Platelet-Türevli Büyüme Faktörü Reseptörü Beta), VEGFR1 (Vasküler endotelyal büyümeye faktörü reseptörü 1), VEGFR2 (Vasküler endotelyal büyümeye faktörü reseptörü 2), KIT'de kopya sayısı kazançları ATK ve FTK'da (KIT Proto-Oncogene) ve MET (MET Proto-Oncogene). HTC'de, tümörlerin %20'sinde çeşitli RTK genlerinin (EGFR, ERBB2-Erb-B2 Reseptör Tirozin Kinaz 2, PDGFR, MET ve RET) mutasyonları gözlenmiştir.

MTK'lerde en yaygın RTK değişikliği, RET onkogenindeki gain of function nokta mutasyonudur.

## 3- Diğer moleküler değişiklikler

PAX8-PPAR $\gamma$  (Paired Box 8-Peroxisome Proliferator Activated Reseptör Gama) yeniden düzenlenmesi, foliküler tiroid kanserinin (FTK) %30-35'inde ve foliküler adenomların (FA) %2-13'ünde mevcuttur.

Bu tümör baskılamacı genin inaktivasyonuna yol açan TP53 mutasyonları ATK (%50-80) ve PDTK'de (%10-35) yaygındır, ancak FTK ve PTK'de da değişken sıkılıkta tespit edilmiştir. Bu

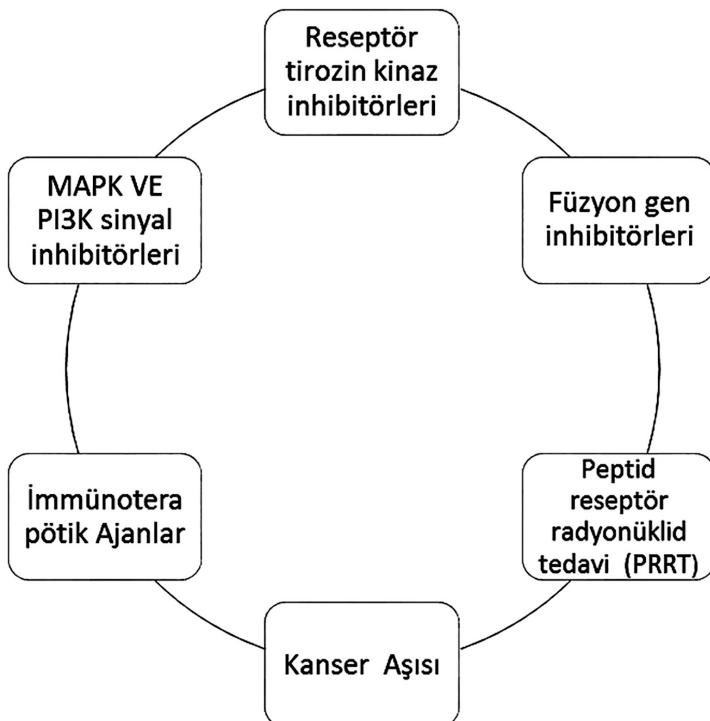
mutasyonlar genellikle ekson 5-8 arasında meydana gelir ve progresyonun yanı sıra tümör gelişiminde rol alır.

Telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotör mutasyonları ayrıca ATK de %40-70, PDTK'de %40, Hurthle hücreli tiroid kanserinde %32, PTK'de %10 ve FTK'de %20 oranında saptanır.

ATK ve PDTK'deki diğer yaygın mutasyonlar, Wnt yolunun bileşenlerinin mutasyonları ile ilgilidir.

Esas olarak tiroid dışı kanserlerde yaygın olarak kullanılan hedefe yönelik ilaçlara hergün yenisi eklenmektedir. Tiroid kanserinde kullanımı ile ilgili deneyimler ve yüz güldürücü sonucalar da giderek artmaktadır. Hatta lokal olarak ileri diferansiyeli tiroid kanserinde neoadjuvan olarak da kullanımları söz konusudur.

Hedefe yönelik tedavileri 6 ana grupta toplayabiliyoruz (Şekil 19.1)



Şekil 19.1. Hedefe yönelik tedaviler

Aşağıda her gruba ait ilaçlar ve ilgili hedefleri gösterilmiştir:

#### **Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri**

- Sorafenib:** VEGFR, KIT, FLT, PDGFR, RET  
**Lenvatinib:** VEGFR, KIT, FGR, PDGFR, RET  
**Vandetinib:** VEGFR, KIT, EGFR, RET  
**Anlotinib:** VEGR, PDGFR, FGFR  
**Apatinib:** VEDFR  
**Carbozantinib:** MET, VEGFR, RET  
**Nintedanib:** VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, FLT  
**Cediranib:** VEGFR  
**Sunitinib:** VEGFR, KIT, FLT, PDGFR  
**Donafenib:** VEGFR  
**Dovinitinib:** RET, VEGFR, PDGFR, FGFR  
**Pazopanib:** RET, VEGFR, KIT, PDGFR, FGFR  
**Axitinib:** VEGFR, KIT, PDGFR  
**Selpercatinib:** RET  
**Praseltinib:** RET

#### **MAPK ve PI3K sinyal inhibitörleri**

- Dabrafenib:** BRAF  
**Vemurafenib:** BRAF  
**Trametinib:** MEK  
**Selumetinib:** MEK  
**Evorolimus:** mTOR  
**Tensirolimus:** mTOR

#### **Gen füzyon inhibitörleri**

- Larotrectinib:** NTRK fusion  
**Entrectinib:** NTRK fusion  
**Crizotinib:** ALK  
**Pioglitazone:** PPRgama fusion

#### **İmmünoterapötik ajanlar**

- Pembrolizumab:** PD-L1(Programed death- ligand1)  
**Iplimumab:** PD-L1  
**Nivolumab:** PD-1(Programmed death receptor-1)  
**Atezolizumab:** PD-L1  
**Spartalizumab:** PD-1

#### **Peptid reseptör radyonuklid tedavi (PRRT)**

177-Lu-DOTATATE-Somatostatine receptor (SSTR) 90-Y-DOTATOC-SSTR  
177-Octreotate-SSTR

#### **Kanser Aşısı**

Maya CEA(recombinant carcinoembriogenic antien protein)

## **İleri Diferansiyel ve Az Diferansiyel Tiroid Kanserinde Yeni İlaçlar**

Az diferansiyel tiroid kanserleri ayrı bir tiroid kanser alt tipi olarak tanımlanmaktadır. Prognozu diferansiyel tiroid kanserleriyle anaplastik tiroid kanserleri arasındadır. Genellikle yaşlı hastalarda görülür. Tedavi rehberleri standardize edilmemiştir ve çoğu tedavi seçeneği diferansiyel tiroid kanserleri için olanlardan elde edilmiştir.

RAI dirençli ileri/metastatik foliküler hücre kaynaklı tüm tiroid kanserli hastalara NTRK ve RET gen füzyonları, BRAF V600E mutasyonları ve ALK füzyonlarını içeren genetik inceleme önerilmektedir. ESMO, RET füzyonlarını incelemek için immunohistakimyasal metodu önermemektedir. Yerine yeni nesil sekanslama (NGS) kullanılabilir.

Son yıllarda, EMA ve FDA tarafından onaylanan, vasküler endotelyal büyümeye faktörü reseptörünü hedef alan lenvantinib ve sorafenib gibi multikinaz inhibitörü ilaçlar ileri/metastatik tiroid kanserlerinin standart birinci basamak sistemik tedavisini oluşturmuştur. Ancak, multikinaz inhibitörlerinin yan etkileri, bazı hastalarda toksisite riskinden dolayı uygun dozdan daha düşük doz uygulanması ve ilaç altında hastalık progresyonu nedenlerinden ötürü yeni farmakolojik stratejiler geliştirilmiştir.

### **Kabozantinib**

Kabozantinib radyoaktif iyot (RAI) tedavisine refrakter ve önceki tedavilerde VEGFR'yi hedefleyen MKI'lerle (yani sorafenib veya lenvatinib) progresyon gösteren erişkin vakalarda, FDA ve EMA tarafından yakın zamanda onaylanmıştır. Günde bir kez, 60 mg, aç karnına oral olarak alınması önerilir (beslenme ilaçtan en az iki saat önce veya bir saat sonra olmalıdır). Piyasada ileri MTK'leri tedavi etmek için 140 mg günde bir kez kullanılan kabozantinib kapsülüünün de olduğunu belirtmekte fayda vardır. İki formülasyon biyoesdeğer değildir ve birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Kabozantinibin ishal, lökopeni, hiperkalsemi-hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları, atrialji, miyalji, karaciğer fonksiyon testlerinde artış renal yetmezlik, gastrointestinal fistül ve perforasyon gibi yan etkilerinin yanında palmar-plantar eritrodisteza, hipertansiyon, yorgunluk gibi yönetilebilir yan etkileri de olabilir.

Kabozantinib multikinaz inhibitörlerini takiben progrese hastalıkta yeni bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca lenvatinib; kabozantinib naif olup önceki tedavi rejiminde sorafenib almış hastalarda, yanıt oranlarında ve progresyonzs sağ kalımda etkili bulunmuştur. Buna göre kabozantinib ve lenvatinib, sorafenib altında progresyon gösteren hastaların ikinci basamak tedavisinde potansiyel seçeneklerdir.

### **Seçici RET inhibitörleri Selperkatinib ve Pralsetinib**

İki seçici RET inhibitörü, RET füzyon genini barındıran, ileri/metastatik diferansiyel tiroid kanseri için 2020'de EMA ve FDA tarafından onaylanmıştır.

### **Selperkatinib**

Selperkatinib RET inhibitörü olan yeni, küçük bir moleküldür. Selperkatinib'in tiroid kanserlerinin bütün histolojik tiplerinde, RET füzyon eşleri (CCDC186, ERC1, KTN1 veya RUFY3) farketmeksiz etkili bulunduğu, RECIST v1.1'e (Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri)

göre objektif yanıt miktarında artma ile ilişkili olduğu, 6 ayın üzerinde progresyonsuz hastalık oranlarını artırdığı gösterilmiştir

Selpercatinib tedavisiyle ilişkili yan etkiler hastaların %25'inden fazlasında görülür. En yaygın yan etkiler; AST (aspart aminotransferaz) ve ALT'de (alanin aminotransferaz) artışlar, artmış glukoz düzeyi (hiperglisemi), lökopeni, trombositopeni, azalmış albümin, hipokalsemi, ağız kuruluğu, ishal, kreatinin artışı, alkalen fosfataz artışı, hipertansiyon, yorgunluk, ödem, total kolesterolde artış, döküntü, hiponatremi ve kabızlıktır. İlacın tamamen kesilmesini gerektirecek yan etkiler %2 oranında bildirilmiştir. Doz kesintilerine sebep olacak yan etkiler hastaların %42'sinde bildirilmiştir. Bunlar arasında en sık AST ve/veya ALT artışlarıdır.

Elli kilogram altında olan hastalarda önerilen doz günde iki defa 120 mg'dır. Elli kilogramın üzerinde olan hastalarda önerilen doz günde iki defa 160 mg'dır. Mayıs 2020'de FDA, ilerlemiş/metastatik hastalığı olan RET füzyon pozitif, RAI tedavisine refrakter veya uygunsuz olan, sistemik tedavi gerektiren diferansiye tiroid kanseri olan, ≥12 yaş hastalar için Selpercatinibe hızlandırılmış onay verdi. Selpercatinib Aralık 2020'de EMA tarafından, ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiye tiroid kanserlerinde, sadece erişkin hastalarda, uygun multikinaz inhibitörlerinden (sorafenib, lenvatinib veya her ikisi) sonra kullanımı için onay aldı.

### **Pralsetinib**

Pralsetinib, ileri veya metastatik RET füzyon pozitif diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılan selektif RET kinaz inhibitörüdür. ARROW çalışmasında RAI refrakter ve sistemik tedaviler uygulanmış dokuz tiroid papiller kanser hastasında; pralsetinibin etkili olduğu ve 6 aydan uzun süre progresyonsuz hastalık oranlarını artırdığı gösterilmiştir

Pralsetinib için en yaygın tedavi ilişkili yan etkiler ARROW çalışmasında bildirilen hastaların %25'inde görülen konstipasyon, hipertansiyon, yorgunluk, kas-iskelet ağrısı ve ishaldır. Tedavi ilişkili yan etkilerden dolayı hastaların %46'sında (%9'unda nötropeni, %8 lenfopeni, %6 anemi, %6 hipertansiyon) doz azaltımına gidildiği bildirilmiştir. Tedaviye %4 hastada yan etkilerden dolayı devam edilememiştir.

Pralsetinibin erişkinler ve ≥12 yaş adolesanlarda günde bir kez 400 mg oral, aç karına alınması önerilmektedir (beslenme ilaçtan en az iki saat önce veya en az bir saat sonra olmalıdır). Aralık 2020'de FDA Pralsetinibe, ileri veya metastatik, RET füzyon pozitif, diferansiye tiroid kanserlerinde, Selpercatinib için aynı özellikleri taşıyan hastalar (yukarda bahsedilmiştir) için onay vermiştir. EMA, henüz bu endikasyonla onay vermemiştir.

### **Tropomiyosin reseptör kinaz inhibitörleri; Larotrektnib ve Entrektinib**

Tropomiyosin reseptör kinaz (TRK) inhibitörleri, fonksiyonel nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) füzyonları (Tiroid kanserler dahil) içeren solid tümörler için potansiyel olarak etkili tedaviler olarak kabul edilir.

## Larotrektinib

Larotrektinib, tropomyosin reseptör kinaz A (TRKA), TRKB, ve TRKC'nin selektif ve spesifik inhibitördür. Hong ve arkadaşları tarafından, üç merkezli, açık etiketli, tek kol klinik çalışmaların sonuçları analiz edildiğinde NTRK gen füzyonu gösteren metastatik solid tümörlerde etkinliği gösterilmiştir.

En yaygın 3. veya 4. derece ilaç ilişkili yan etkiler; artmış ALT (%3), anemi (%2) ve azalmış nötrofil düzeyidir (%2). Doz azaltma gereksinimi %8 ve dozun kesilmesi gereksinimi %1 hastada bildirilmiştir.

Larotrektinib EMA ve FDA tarafından TRK füzyon pozitif lokal ileri veya metastatik solid tümörlerde, yetişkin ve pediatrik hastalar için onaylanmıştır. Erişkinler için önerilen dozu oral olarak günde iki kez 100 mg'dır.

## Entrektinib

Entrektinib, tirozin kinaz, TRKA, TRKB, TRKC, ROS1, JAK2, tirozin kinaz non-reseptör 2 ve anaplastik lenfoma kinaz inhibitördür. Bu ilaç, kan-beyin bariyerini geçmek için özel olarak tasarlanmıştır. EMA (Temmuz 2020) ve FDA (Ağustos 2019) tarafından NTRK gen füzyonu içeren solid tümörlerde (tiroid kanseri de dahil), erişkinler ve ≥12 yaş adolesanlar için onaylanmıştır. Erişkinler için önerilen dozu oral olarak günde bir kez 600 mg'dır. En sık tedavi ilişkili 3. ve 4. derece yan etkiler kilo alımı (%10) ve anemi (%12) olarak bildirilmiştir.

BRAF'ın spesifik olarak inhibitörleri (dabrafenib ve vemurafenib), dabrafenib ve RAİ tedavisinin beraber kullanımı, MEK inhibitörleri veya MAPK yolu ile ilişkili (örn selumetinib ve trametinib) tedaviler araştırılmaya devam edilmektedir. Yine immunoterapi seçeneklerinden PDL1'i hedefleyen moleküllerle ilgili veriler artmaktadır.

## ESMO Önerileri

- Kabozantinib, MKI ile tedaviyi takiben progresyon gösteren RAI dirençli ileri/metastatik diferansiyel tiroid kanserli erişkin hastalarda bir tedavi seçeneğidir. [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 skor: 2].
- Avrupa'da; Sorafenib, lenvatinib veya her ikisi ile MKI tedavisi almış olan ileri metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kanserlerde selperkatinib, yetişkinleri tedavi etmek için bir tedavi seçeneğidir. [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skor: 3; ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) skor: I-B; EMA onayladı, FDA bu endikasyonla onaylamadı].
- Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde ve  $\geq 12$  yaş üzeri adolesanlarda, RAI ye refrakter, ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kanserlerinde daha önce MKI (sorafenib, lenvatinib veya her ikisi) alıp almadığına bakılmaksızın selperkatinib bir tedavi seçeneğidir. [V, B; ESCAT skor: I-B; FDA onayladı, EMA bu endikasyonla onaylamadı].
- Amerika Birleşik Devletleri'nde, erişkinlerde ve  $\geq 12$  yaş üzeri adolesanlarda, RAI ye refrakter ve sistemik tedavi gerektiren ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kanserlerinde pralsetinib bir tedavi seçeneğidir [V, B; ESMO- MCBS v1.1 skor: 3; ESCAT skor: I-B; FDA onayladı, EMA onaylamadı].
- Larotreklinib yetişkin ve çocuklarda, cerrahiye uygun olmayan, başka etkili tedavi seçeneği olmayan metastatik NTRK füzyon pozitif solid tümörlerde bir tedavi seçeneğidir [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skor: 3; ESCAT skor: I-C].
- Entrektinib, erişkinlerde ve  $\geq 12$  yaş üzeri adolesanlarda, metastatik veya rezeke edilemeyen, standart tedavilere rağmen ilerlemiş NTRK füzyon pozitif solid tümörlerde, bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skor: 3; ESCAT skor: I-C].
- İleri/metastatik Diferansiyel tiroid kanserlerde sistemik tedavi planlanmışa tedavinin bireyselleştirilmesi için hedefe yönelik mutasyonları inceleyen genetik test yapılabilir.

Yeni nesil dizileme (NGS) analizi, mümkünse tercih edilen yaklaşım olmalıdır [III, C].

**Not:** ESMO-MCBS beş değerlendirme formunu içerir. Hangi formun kullanılacağı, ilgilenilen tedavinin lisanslı endikasyonuna dayanak olan hakemli yayındaki bilgilere bağlıdır. Küratif durumları derecelendirmede A,B,C kullanılır; A en yüksek derecededir. Non-küratif durumları derecelendirmede 5 en yüksek derecededir. ESCAT Skorlamasında I-A; randomize klinik çalışmalarдан elde edilen kanıtlarla iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir, hayatı kalma son noktasında klinik olarak anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanma vardır; I-B; prospektif, randomize olmayan kanıtlarla iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir, klinik olarak anlamlı fayda sağladığını gösteren klinik deneylerdir; I-C; Tümör tipleri genelinde klinik deneylerden elde edilen kanıtlarla veya ilişkili klinik faydayı gösteren sepet klinik deneylerden elde edilen kanıtlarla iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir.

## **Ileri Diferansiyel ve Az Diferansiyel Tiroid Kanserinde TEMD Önerileri**

- RAI dirençli ileri/metastatik diferansiyel tiroid kanserli erişkin hastalarda sorafenib lenvantinib gibi multikinaz inhibitörleri düşünülebilir.
- MKI ile tedaviyi takiben progresyon gösteren RAI dirençli ileri/metastatik diferansiyel tiroid kanserli erişkin hastalarda kabozantinib bir tedavi seçeneğidir.
- RAI ye refrakter, ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kanserlerinde selperkatinib bir tedavi seçeneğidir.
- RAI ye refrakter ve sistemik tedavi gerektiren ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kanserlerinde pralsetinib bir tedavi seçeneğidir.
- Larotretinib, cerrahiye uygun olmayan, başka etkili tedavi seçeneği olmayan metastatik NTRK füzyon pozitif tiroid tümörlerinde bir tedavi seçeneğidir.
- Entrektilinib, metastatik veya rezeke edilemeyen, standart tedavilere rağmen ilerlemiş NTRK füzyon pozitif tiroid tümörlerinde, bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.
- İleri/metastatik Diferansiyel tiroid kanserlerde sistemik tedavi planlanmışsa tedavinin bireyselleştirilmesi için hedefe yönelik mutasyonları inceleyen genetik test yapılabılır.
- Yeni nesil dizileme (NGS) analizi, mümkünse tercih edilen genetik yaklaşım olmalıdır

## **Ileri Medüller Tiroid Kanserinde Yeni İlaçlar**

### **Vandetanib ve Kabozantinib**

Vandetanib ve kabozantinib birden çok tirozin kinaz reseptörünü hedefleyen iki multikinaz inhibitördür. İki ajan FDA ve EMA tarafından metastatik medüller tiroid kanserinde onaylanmıştır

Vandetanib, VEGFR2, VEGFR3, RET ve EGFR'yi inhibe eder. ZETA klinik çalışmasında vandetanib kontrol gurubuna göre; başlangıçtaki RET mutasyon durumu, progresyon oranı, tümör boyutu ve hastalık lokalizasyonundan bağımsız olarak progresyonsuz sağkalım (30,5 - 19,3 ay) ve objektif görüntüleme yanıtı (%45 vs %13) açısından üstün bulunmuştur.

Kabozantinib RET, VEGFR2, Tie-2, c-MET ve KIT'i inhibe eder. EXAM klinik çalışmasında başlangıçtaki yaş, progresyon oranı, önceki tirozin kinaz inhibitörü tedavisi, tümör boyutu ve hastalık lokalizasyonundan bağımsız olarak plaseboya göre progresyonsuz sağkalım (11,2 vs 4 ay) ve objektif görüntüleme yanıtı (%28 vs %0) açısından üstün bulunmuştur.

İki ajan da %30 hastalık stabilizasyonu, %35 parsiyel regresyon ile ilişkilidir. RET mutasyonun varlığı tedaviye yanıt gösterebilir. Ciddi toksisiteler olabilir ama çoğunlukla yönetilebilir.

### **Seçici RET inhibitörleri selperkatinib ve pralsetinib**

İki seçici RET inhibitörü, RET mutasyonu içeren ileri/metastatik medüller tiroid kanserinin çeşitli tedavi düzenlemeleri için, EMA ve FDA tarafından onaylanmıştır.

### **Selperkatinib**

Selperkatinib RET inhibitörü olan yeni, küçük bir moleküldür. Çok merkezli, açık etiketli, multikohort (LIBRETTO-001, NCT03157128) çalışmasında selperkatininbin ileri veya metastatik RET mutant medüller tiroid kanseri üzerine etkisi incelenmiştir. Daha önce kabozantinib, vandetanib veya her ikisini alan 55 hastada objektif yanıt oranı %69 (%95 GA %55 ila %81),

yanıtın ≥6 ay sürdüğü hasta oranı %76 bulundu. 88 hastalık kabozantinib ve vandetanib açısından tedavi naïf grupta, objektif yanıt oranı %73 (95% GA 62% ile 82%), yanıtın ≥6 ay sürdüğü hasta oranı %61 bulunmuştur. Selperkatinib RET mutasyon genotipi fark etmeksizin etkili bulunmuştur.

Yan etki olarak; AST (aspart aminotransferaz) ve ALT'de artışlar, artmış glukoz düzeyi, lökopeni, trombositopeni azalmış albümín, hipokalsemi, ağız kuruluğu, ishal, kreatinin artışı, alkalen fosfataz artışı, hipertansiyon, yorgunluk, ödem, total kolesterolde artış, döküntü, hiponatremi ve kabızlık olabilir.

Mayıs 2020'de FDA, erişkin ve ≥12 yaş pediatrik hastalar için, sistemik tedavi gerektiren, ileri veya metastatik RET-mutant medüller tiroid kanserli hastalarda selperkatinib kullanımına hızlandırılmış onay vermiştir. Aralık 2020 de EMA tarafından, 12 yaş üzeri ileri medüller tiroid kanserli hastalarda selperkatinib; önceki tedavisi kabozantinib veya vandetanib veya her ikisi olan hastalarda sonraki tedavide kullanılmak üzere onay aldı.

### Pralsetinib

Pralsetinib selektif RET kinaz inhibitöridür. Çok merkezli, açık etiketli, multikohort ARROW çalışmasında pralsetinibin önceki tedavi rejimi baz alınarak etkinliği incelendi. Daha önce kabozantinib veya vandetanib alan 55 hastada objektif yanıt oranı %60 (%95 GA %46 ile %73), yanıtın ≥6 ay sürdüğü hasta oranı %79 bulundu. Kabozantinib ve vandetanib açısından tedavi naïf grupta, objektif yanıt oranı %71 (95% GA 48% ile 89%), yanıtın ≥6 ay sürdüğü hasta oranı %80 bulundu. Yanıtlarda RET mutasyon genotipi fark etmiyordu. Pralsetinib için en yaygın yan etkiler; konstipasyon, hipertansiyon, yorgunluk, kas-iskelet ağrısı, kemik iliği baskılanması ve ishaldır.

Aralık 2020'de FDA, erişkin ve ≥12 yaş pediatrik hastalar için, sistemik tedavi gerektiren, ileri veya metastatik RET-mutant medüller tiroid kanserli hastalarda pralsetinib kullanımına hızlandırılmış onay vermiştir.

Medüller tiroid kanseriyle ilgili önemli problemlerden biri de ilaç direncidir. AKT2 amplifikasyonuna bağlı ilaç direncinde evorolimusun kombinasyona eklenmesi veya MET amplifikasyonuna bağlı ilaç direncinde MET/ALK/ROS1 inhibitörü krizotinibin selperkatinib ile kombinasyonu etkili gözükmemektedir.

Sistematik bir derlemeye göre önceki tedavileri bilinen veya bilinmeyen 220 metastatik medüller tiroid kanserli hastada; 90Y-DOTATOC, 177Lu-DOTA-TATE, 111Indium gibi radyonüklid ajanlarının; %32 biyokimyasal yanıtla %10 objektif yanıtla ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca metastatik medüller tiroid kanserinde immunoterapi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

## ESMO Önerileri

- Avrupa'da ileri RET mutant meduller tiroid kanserli erişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda, önceki kabozantinib ve/veya llevantinib tedavisini takiben sistemik tedavi gerekiyorsa selperkatinib kullanılabılır [V; B; ESMO-MCBS v1.1 skore: 3; ESCAT skore: I-B; EMA uygun buldu, FDA uygun bulmadı]
- ABD' de ileri veya metastatik RET mutant meduller tiroid kanserli erişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda, sistemik tedavi gerekiyorsa selperkatinib bir seçenek olabilir [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skore: 3; ESCAT skore: I-B; Bu endikasyonu FDA uygun buldu, EMA bulmadı].
- ABD' de ileri veya metastatik RET mutant meduller tiroid kanserli erişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda, sistemik tedavi gerekiyorsa pralsetinib bir seçenek olabilir [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skore: 3; ESCAT skore: I-B; FDA uygun buldu, EMA uygun bulmadı].
- İleri/metastatik meduller tiroid kanserlerde sistemik tedavi planlanmışa tedavinin bireyselleştirilmesi için RET mutasyonun hedefleyen genetik test yapılabilir. Allelik spesifik gerçek zamanlı PCR veya NGS analizi RET mutasyonunu saptamak için tercih edilen metodlardır [III, A].

**Not:** ESMO-MCBS 5 değerlendirme formunu içerir. Hangi formun kullanılacağı, ilgilenilen tedavinin lisanslı endikasyonuna dayanak olan hakemli yayındaki bilgilere bağlıdır. Küratif durumları derecelendirmede A,B,C kullanılır; A en yüksek derecedir. Non-küratif durumları derecelendirmede 5 en yüksek derecedir. ESCAT Skorlamasında I-A; randomize klinik çalışmalarдан elde edilen kanıtlarla iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir, hayatı kalma son noktasında klinik olarak anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanma vardır; I-B; prospektif, randomize olmayan kanıtlarla iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir, klinik olarak anlamlı fayda sağladığını gösteren klinik deneylerdir; I-C; Tümör tipleri genelinde klinik deneylerden elde edilen kanıtlarla veya ilişkili klinik faydayı gösteren sepet klinik deneylerden elde edilen kanıtlarla iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir.

## İleri Medüller Tiroid Kanserinde TEMD önerileri

- İleri RET mutant meduller tiroid kanserli hastalarda, önceki kabozantinib ve/veya llevantinib tedavisini takiben sistemik tedavi gerekiyorsa selperkatinib kullanılabılır.
- İleri veya metastatik RET mutant meduller tiroid kanserli hastalarda, sistemik tedavi gerekiyorsa pralsetinib bir seçenek olabilir.
- İleri/metastatik meduller tiroid kanserlerde sistemik tedavi planlanmışa tedavinin bireyselleştirilmesi için RET mutasyonun hedefleyen genetik test yapılabilir.
- Allelik spesifik gerçek zamanlı PCR veya NGS analizi, RET mutasyonunu saptamak için tercih edilen metodlardır.

## Anaplastik Tiroid Kanserinde Yeni İlaçlar

ATK, tüm tiroid kanserlerinin %1 ila %1,5'ini oluşturur. Ölümçül ve hızla ilerleyen doğası nedeniyle yıllık tiroid kanserine bağlı ölümlerin yarısından daha fazlasında sorumlu kanser tipidir.

ATK tedavisindeki son gelişmeler, son on yılda sonlanım noktalarında ve genel sağkalım oranlarında dikkate değer olumlu yönde değişimler göstermiştir. Bu nedenle 2012 yılında yayınlanmış olan Anaplastik Tiroid Kanseri kılavuzu 2021 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemeye yol açan asıl etken yeni ilaçlar ile yapılan çalışmaların sonuçlarıdır.

Yeni ilaçları sistemik-hedefe yönelik tedaviler olarak tanımlanmaktadır. Anaplastik tiroid kanse-rinde kullanılan sistemik ilaçlar: BRAF V600E -mutasyonlu varlığında kullanılan ajanlar, BRAF mutasyonu olmayan olgularda kullanılan ajanlar, Antianjiyogenik ilaçlar, İmmünoterapötik ajan-lar, mTOR inhibitörleri, damar bozucu olmak üzere altı grupta incelenebilir.

### BRAF V600E -mutasyon mevcut olgular

Bu grupta bir BRAF inhibitörü olan Dabrafenib ve MEK inhibitörü olan trametinib kombinas-yonu yer alır.

Dabrafenib/ trametinib'in etkililiğini ve güvenliğini açıklayan bir faz II basket çalışmasında, or-tanca yaşı 71 olan 36 ATK hastası değerlendirilmiştir. Hastaların %83'ü önceden radyoterapi tedavisi görmüş. ORR %56 (%95 CI: %38,1–72,1) olarak izlenmiş. Üç hastada tam yanıt izlen-miş. PFS 6.7 ay, OS 14.5 ay olarak saptanmış.

Bu sonuçlar ile dabrafenib/trametinib kombinasyonun ATK' da kullanımını FDA tarafından onay-lanmıştır. EMA onayı (henüz) yoktur. Bu tedavi için 2 sınırlayıcı durum mevcuttur. Birincisi tüm hastalarda BRAF mutasyonu olmadığı için ATK' li hastaların ancak %20-50 sine bu tedavi önerilebilir. İkincisi BRAF inhibitörlerine karşı sonradan direnç gelişmesidir.

Bu kombinasyon neoadjuvan olarak kullanılarak rezeksyon şansını artırabileceği gibi inoperatif hastalarda palyatif tedavi olarak da kullanılabilir.

İlaç kullanım şekli Dabrafenib 150 mg günde iki kez + Trametinib 2 mg günde bir kez olarak önerilmektedir.

### Bu tedavi ile ilgili öneri durumu:

- 1– Radyoterapi ve/veya sistemik (kemoterapi veya kombine BRAF/MEK inhibitörleri) teda-vinin tümörü potansiyel olarak rezeke edilebilir hale getirdiği, ilk değerlendirme sırasında rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalarda, cerrahi rezeksyonun yeniden değerlendirme olmasını önerilir. (*Öneri Gücü: Güçlü Kanıt Kalitesi: Düşük*)
- 2– BRAFV600E mutasyonlu IVC'de ve radyasyon tedavisini reddeden rezeke edilemeyen IVB ATK hastalarında, varsa diğer sistemik tedaviler yerine BRAF/MEK inhibitörlerinin (dabrafenib artı trametinib) başlatılması önerilir. (*Öneri Gücü: Güçlü, Kanıt Kalitesi: Düşük*)
- 3– Radyasyon tedavisinin mümkün olduğu BRAF V600E mutasyonlu rezeke edilemeyen evre IVB ATK'da, kemoradyoterapi veya neoadjuvan dabrafenib/trametinib başlangıç te-davisine alternatifler sunar. (*Öneri Gücü: Koşullu, Kanıt Kalitesi: Düşük*)

### BRAF mutasyonu olmayan olgularda

ATK hastalarının %2-3'ünde bulunabilen NTRK, ALK ve RET füzyonları da tedavide dikkate alınma potansiyelleri olan hedeflerdir.

Bu grupta zikredilecek ajanlar Larotrectib, Entrectinib ve Selpercanitib'dir.

Larotrectinib çalışmalarının birleştirilmiş alt grup analizlerinden elde edilen sonuçlar, 7 ATK hastasının 2'sinde (%29) cevap alındığını; cevabin 3.7 ve 10.2 ay devam ettiğini göstermiştir. Median OS 14.1 ay olarak gerçekleşmiştir.

Entrectinib ayrıca TRK 1-3'ü inhibe eder ancak ek olarak ALK ve ROS1 tirozin kinazları da inhibe eder ve NTRK füzyon katı tümörleri için de onaylanmıştır.

Seçici RET inhibitörü selpercatinib 2020 yılında RET füzyon tiroid ve akciğer kanseri olan hastalar ve RET mutasyonlu MTK'sı olan hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu onay, 19'unda RET füzyon tiroid kanseri olan 170 tiroid kanseri hastasının kaydedildiği bir faz 1/2 çalışmasının sonuçlarına dayanırmıştır. Çalışmaya yalnızca iki ATK hastası dahil edilmiş. Bu iki hastadan biri 18 ay boyunca selpercatinib'e yanıtlı olarak değerlendirilmiştir.

ALK füzyonları ATK'da çok nadirdir ve yalnızca ALK inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ALK füzyonlu hastaların vaka bildirimi vardır.

Bu grupta kullanılan ilaçlar ilgili dozlar aşağıda belirtilmiştir:

**RET inhibitörleri:** Selpercatinib 160 mg günde iki kez(vücut ağırlığı 50 kg altında olanlarda 120 mg günde iki kez), Praseltinib 400 mg/gün.

**NTRK inhibitörleri:** Larotrectinib 100 mg günde iki kez, Entrectinib 600 mg/gün

**ALK inhibitörü:** Crizotinib 250 mg günde iki kez, Larotrectinib 100 mg günde iki kez Bu grup ile öneri durumu:

Evre IVC hastalığı olan NTRK veya RET füzyon ATC hastalarında, mümkünse tercihen bir klinik çalışmada bir TRK inhibitörü (larotrectinib veya entrectinib) veya RET inhibitörü (selpercatinib veya pralsetinib) başlanması önerilir.(Öneri Gücü: Koşullu, Kanıt Kalitesi: Çok Düşük)

## Anjiojenik ilaçlar

ATK da kullanımı söz konusu olan antianjiyojenik ilaç lenvatinibdir. Bir multikinaz inhibitördür. Prospektif bir çalışma sonrası ATK için Japonya'da kullanım onayı almıştır. 17 ATK hastasından 4'ünde (%24) yanıt görülmüş. Medyan genel sağkalım 10.6 ay olarak izlenmiş.

ATK hastalarında antianjiyojenik ilaçların kullanımı ile en büyük endişelerden biri, hastalığın sıkılıkla trakea, özofagus ve büyük damarları invaze ettiği için ilaç ile kanama ve fistül riskidir. Bu durum ilaç etkisi ile hızlı tümör küçülme etkisi ile olmaktadır: Güçlü antianjiyojenik ilaçlarla tedavi edilen hastalar bu potansiyel riskler konusunda uyarılmalıdır.

## İmmünoterapötik ajanlar

Bu grup ilaçlar ile yapılan sınırlı sayıda çalışmaları özetlersek:

Hatashima ve arkadaşlarının, medyan yaşın 70 olduğu 13 hastanın dahil olduğu çalışma verileğine göre ;12 hasta Pembrolizumab, 1 hasta Nivolumab kullanmış. Medyan ilerlemesiz sağ kalım 1.9 ay, medyan genel sağ kalım 4.4 ay ve 1 yıllık sağkalım %38 olarak saptanmıştır. Capdevil ve arkadaşlarının Spartalizumab kullanan 42 hastadan oluşan çalışmasında hastaların medyan yaşı 62, medyan ilerlemesiz sağkalım 1.7 ay, medyan genel sağkalım 5.9 ay, 1 yıllık sağkalım %40 raporlanmıştır.

Lorch ve arkadaşlarının çalışmasında 10 hastada (medyan yaşı 65) Ipilimumab + Nivolumab kullanımı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise sadece genel yanıt oranı bildirilmiş. Bu da %30 olarak sonuçlanmıştır.

### **İmmünterapötik ajanlar için öneri durumu**

1- Yüksek PD-L1 ekspresyonu olan IVC ATC hastalarında, kontrol noktası (PD-L1, PD1) inhibitörleri, diğer hedeflenebilir değişikliklerin yokluğunda birinci basamak tedavi olarak veya tercihen bir klinik araştırma bağlamında sonraki basamak tedavi olarak kabul edilebilir. (*Öneri Gücü: Koşullu, Kanıt Kalitesi: Düşük*)

### **mTOR inhibitörleri**

Everolimus gibi PI3K/AKT/mTOR yolunu hedefleyen inhibitörler ile ilgili sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bir faz II çalışmasına dahil edilen yedi hastanın hiçbirini tedaviden fayda görmemişti izlenmiştir. Başka bir faz II çalışmasında dahil edilen 6 ATK li hastanın sadece 1 hastada yanıt alınmıştır.

Sorafenib ve temsirolimus kombinasyonun kullanıldığı ATK li hastadan sadece birinde objektif cevap izlenmiştir.

BRAF mutasyonu negatif hastalar için bir hedefe yönelik tedaviler için öneri belirtmek zordur. 2021 tarihli Amerikan Tiroid Derneği Anaplastik Tiroid kanseri Kılavuzunda bu durum için “iyi uygulama beyanı” not edilmiştir. Buna göre ATK’ının nadirliği, herhangi bir sistemik terapötikten sağlanım veya yaşam kalitesinin iyileştirilmesini destekleyen verilerin yetersizliği ve ileri ATK’da kanita dayalı güvenli ve etkili terapötik yaklaşımalar geliştirme ihtiyacı göz önüne alındığında; Agresif bir yaklaşım isteyen ve kemoradyoterapi almayan BRAF vahşi tipi (BRAF “negatif” veya bilinmeyen mutasyon durumu) IVB rezeke edilemeyen veya metastatik ATK’sı olan hastalar, **klinik araştırmalara katılmaya teşvik edilmelidir.**

### **Anaplastik Tiroid Kanserlerinde TEMD Önerileri**

- Dabrafenib (BRAF inhibitörü) ve trametinib (MEK inhibitörü) kombinasyonu, BRAFV600E mutasyonuna sahip ATK hastalarında etkilidir ve artık standart bakımdır.
- BRAFV600E mutasyonu olmayan Evre IVC ATK hastaları, bu hastalar için hâlâ etkili tedaviler bulunmadığından, bir klinik çalışma kapsamında tedavi edilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2012;22:1104–39.
2. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000–2019. JAMA Oncol 2020;6:1397–404Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2021;31:337–86.)
3. Hatashima, A.; Archambeau, B.; Armbruster, H.; Xu, M.; Shah, M.; Konda, B.; Lott Limbach, A.; Sukrithan, V. An Evaluation of Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 2022, 32, 926–936.

4. Capdevila, J.; Wirth, L.J.; Ernst, T; Aix, S.P.; Lin, C.-C.; Ramlau, R.; Butler, M.O.; Delord, J.-P.; Gelderblom, H.; Ascierto, P.A.; et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020, 38, 2620–2627.
5. Lorch, J.H.; Barletta, J.A.; Nehs, M.; Uppaluri, R.; Alexander, E.K.; Haddad, R.I.; Hanna, G.J.; Margalit, D.N.; Tishler, R.B.; Schoenfeld, J.D.; et al. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 6513
6. S. Filetti, C. Durante, D. Hartl, S. Leboulleux, L. D. Locati, K. Newbold, M. G. Papotti & A. Berruti. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 30: 1856–1883, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz400
7. S. Filetti, C. Durante, D. M. Hartl, S. Leboulleux, L. D. Locati, K. Newbold, M. G. Papotti A. Berruti, ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer, *Annals of Oncology*-Volume 33, Issue 7, July 2022, Pages 674-684
8. Anastasios Maniakas, Mark Zafereo, Maria E. Cabanillas,Anaplastic Thyroid Cancer New Horizons and Challenges, *Endocrinol Metab Clin N Am* 51 (2022) 391–401 https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.11.020
9. Jannin, A.; Escande, A.; AlGhuzlan, A.; Blanchard, P.; Hartl, D.; Chevalier, B.; Deschamps, F.; Lamartina, L.; Lacroux, L.; Dupuy, C.; et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma:An Update. *Cancers* 2022, 14, 1061.https://doi.org/10.3390/cancers14041061
10. Porter A and Wong DJ (2021) Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions. *Front. Oncol.* 10:592202. doi: 10.3389/fonc.2020.592202
11. Boudin, L.; Morvan, J.-B.; Thariat, J.; Métivier, D.; Marcy, P.-Y.; Delarbre, D. Rationale Efficacy and Safety Evidence of Lenvatinib and Pembrolizumab Association in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Curr. Oncol.* 2022, 29, 7718–7731. https://doi.org/10.3390/curoncol29100610
12. Laha D, Nilubol N and Boufraqech M (2020) New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front. Endocrinol.* 11:82. doi: 10.3389/fendo.2020.00082)
13. Lee DY, Won JK, Lee SH, Park DJ, Jung KC, Sung MW, Wu HG, Kim KH, Park YJ, Hah JH 2016 Changes of clinicopathologic characteristics and survival outcomes of anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 26:404–413
14. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, Patel SG, Tuttle RM, Shah JP, Ganly I 2014 Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1245–1252
15. Volante M, Landolfi S, Chiussi L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG 2004 Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer* 100:950–957)
16. Mohammad Al-Jundi Shilpa Thakur, Sriram Gubbi and Joanna Klubo-Gwiezdinska Novel Targeted Therapies for Metastatic Thyroid Cancer—A Comprehensive Review *Cancers* 2020, 12, 2104)
17. Rao, et al. Advanced thyroid cancer controversy and consensus. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 41 (4), 2020)
18. Du W, Shi X, Fang Q, Zhang X and Liu S (2022) Feasibility of Apatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma. *Front. Endocrinol.* 13:768028. doi:10.3389/fendo.2022.768028)
19. Bulfamante AM, Lori E, Bellini MI, Bolis E, Lozza P, Castellani I, Saibene AM, Pipolo C, Fuccillo E, Rosso C, Felisati G and De Pasquale L (2022) Advanced Differentiated Thyroid Cancer: A Complex Condition Needing a Tailored Approach. *Front. Oncol.* 12:954759. doi: 10.3389/fonc.2022.954759)
20. Medullary Thyroid Cancer Management: 5 Things to Know - Medscape - Jan 12, 2023
21. Nai-si Huang, Yu Wang, Wen-jun Wei et al: Holistic Integrative Oncology (2022) 1:16 https://doi.org/10.1007/s44178-022-00016-7
22. Sadow, P.M. and W.C. Faquin, Poorly differentiated thyroid carcinoma: an incubating entity. *Frontiers in endocrinology*, 2012, 3: p. 77.
23. Ibrahimasic, T., et al., Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects. *Thyroid*, 2019. 29(3): p. 311-321.
24. Capdevila, J., et al., Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treatment Reviews*, 2022: p. 102380.
25. Filetti, S., et al., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2019. 30(12): p. 1856-1883.

26. Brose, M.S., et al., A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022. 107(3): p. 776-787.
27. Filetti, S., et al., ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*, 2022. 33(7): p. 674-684.
28. Brose, M.S., et al., Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2021. 22(8): p. 1126-1138.
29. Schlumberger, M., et al., Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(7): p. 621-630.
30. Bradford, D., et al., FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. *Clinical Cancer Research*, 2021. 27(8): p. 2130-2135.
31. Wirth, L.J., et al., Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(9): p. 825-835.
32. Subbiah, V., et al., Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registration, phase 1/2 study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2021. 9(8): p. 491501.
33. Hong, D.S., et al., Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(4): p. 531-540.
34. Doebele, R.C., et al., Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(2): p. 271-282.
35. Laha, D., N. Nilubol, and M. Boufraqech, New therapies for advanced thyroid cancer. *Frontiers in endocrinology*, 2020. 11: p. 82.
36. Tabernero, J., et al., First-in-humans trial of an RNA interference therapeutic targeting VEGF and KSP in cancer patients with liver involvement. *Cancer discovery*, 2013. 3(4): p. 406-417.
37. Rosen, E.Y., et al., Overcoming MET-Dependent Resistance to Selective RET Inhibition in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancer by Combining Selpercatinib with Crizotinib/MET-Dependent Resistance to Selective RET Inhibitor in NSCLC. *Clinical Cancer Research*, 2021. 27(1): p. 34-42.
38. Shi, X., et al., Immune co-inhibitory receptors PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, and TIGIT in medullary thyroid cancers: a large cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021. 106(1): p. 120-132.
39. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012 30 134-141.
40. Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Benvenga S & Antonelli A. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2022 79 180-196.
41. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013 31 3639-3646.



## TİROID NODÜL VE KANSERLERİNDE PREOPERATİF GENETİK İNCELEME

Bu bölümde diferansiyel tiroid kanserleri ile ilişkili genetik incelemelerden bahsedilecektir. Medüller tiroid kanseri ilişkili genetik incelemeler başka bir bölümde detaylıca verilecektir.

Tiroid nodüllerine erişkinlerde sıkça rastlanmaktadır, öyle ki 60 yaş üstü nüfusta %50-70 sıklıkta rapor edilmektedir. Son 40 yılda, tiroid kanser sıklığında, gerek tiroid ultrasonografisinin daha etkin bir şekilde kullanılarak 2 cm'den küçük nodüllerin tespit edilebilmesi, gerekse de tiroid kanser insidansında gerçek bir artışın olmasına bağlı olarak, 2 kattan fazla bir artış olmuştur. Bununla birlikte, tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu (%85-95) benigndir. Bu nedenle, benign ve malign nodüller arasında ayrim yapmak, gereksiz cerrahiyi önlemek açısından oldukça önemlidir. Bu ayrimı yapmak için 1980 li yılların başından beri tiroid ince aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem, etkin, güvenli, maliyet-etkin olması nedeniyle bu amaçla uygulanacak altın standart yöntem olarak değerlendirilmektedir. TİİAB'ın duyarlılığı %88-97, özgüllüğü %47-98, pozitif belirleyicilik değeri %52-98, negatif belirleyicilik değeri %89-96, yanlış negatiflik oranı %0.5-10, yanlış pozitiflik oranı %1-7 olarak bildirilmektedir.

2009 yılında TİİAB raporlaması için Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından Bethesda sınıflama sistemi önerilmiş ve sonrasında sitopatolojik özelliklere dayanarak bu sınıflama 6 kategoride yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo 20.1). Her bir kategorinin malignite ihtimali farklıdır ve dolayısıyla her bir kategorinin standart yönetim ve yaklaşım önerileri diğerlerinden farklılık arzeder. TİİAB, tüm vakaların %70-80 inde benign ve malign nodülleri güvenilir bir biçimde ayırt eder ve böylece benign nodülleri gereksiz ameliyatlardan korur. Ancak, TİİAB raporlarının %20-30'unda tanımlanmamış ya da şüpheli bulgular rapor edilmektedir (Bethesda III, IV, V kategoriler) ve bunların %6-75 i tiroidektomi spesiminde malign olarak rapor edilmektedir. Bu hastalarda malignitenin kesin olmamasından ötürü, yaklaşım çetrefilli olmaktadır; bazen TİİAB tekrarı, bazen de tanisal lobektomi önerilebilmektedir. Bu nedenle, tiroid nodüllerinin bu özel grubunda benign ve malign lezyonların ayrimında faydalı olabilecek moleküller belirleyicilerin geliştirilmesi yoluna gidilmiştir.

Cerrahi gerekmeden bu ayrimı başarabilmek hedefi için ilk araştırlan molekül *BRAF V600E* mutasyonu olmuştur. Bu mutasyon, papiller tiroid kanserlerin (PTK) %60-70'inde bildirilmektedir. Ancak, bu mutasyonun PTK'lar için duyarlılığı %60 civarındadır, ve TİİAB tanımlanmamış ya da şüpheli (Bethesda III ve IV) bulgular için klinikte çok az katkı sağlamaktadır. Öte yandan, *BRAF V600E* mutasyonunun tanisallık dışında, hastalık prognozu ile ilişkisini araştıran araştırmalar da tutarsız sonuçlar rapor etmiştir. Bazı çalışmalar *BRAF V600E* mutasyonunun daha ileri hastalık (lenf nodu metastaz riski, kanser nüks riski ve mortalite) için öngördürücü olduğunu bildirirken, bazıları ise hiçbir ilişki olmadığını öne sürümüştür.

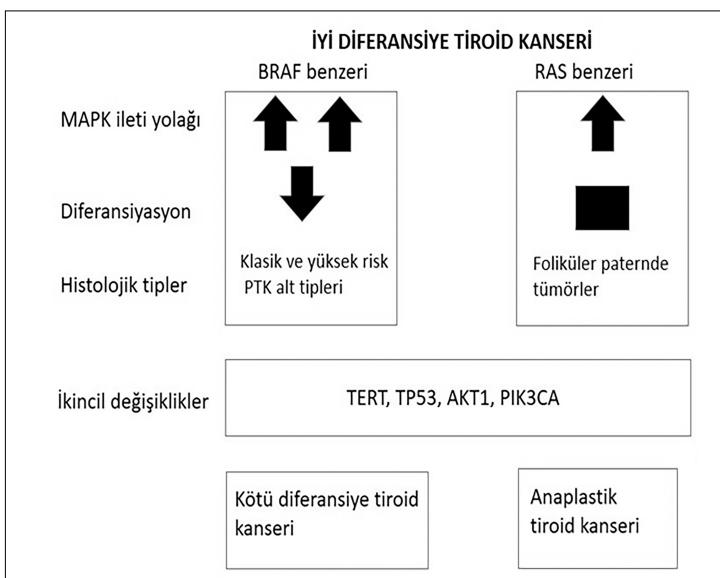
**Tablo 20.1.** Bethesda sınıflandırması, malignite riskleri ve değerlendirilmesi

Bethesda kategori	Sitopatoloji	Malignite riski Kanser = NIFTP Kanser # NIFTP	Değerlendirme
1	Tanısal değil	%5-10 %5-10	TİİAB tekrarla
2	Benign	%0-3 %0-3	Klinik ve US takip
3	Önemi bilinmeyen atipi veya Önemi Bilinmeyen Foliküler Lezyon	%6-18 %10-30	TİİAB tekrarı, moleküler test veya tanısal lobektomi
4	Foliküler neoplazi veya Foliküler Neoplazi Şüphesi	%10-40 %25-40	Moleküler test veya Tanısal lobektomi
5	Malignite Şüphesi	%45-60 %50-75	Total tiroidektomi veya Lobektomi
6	Malign	%94-96 %97-99	Total tirodektomi veya lobektomi

NIFTP: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features, Bethesda 2017 e göre adapt edilmiştir.

Öte yandan, *BRAF V600E* ve *TERT* destekçi mutasyonu birlikte olan tiroid kanserleri daha kötü klinik-patolojik sonlanımlar ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 20.1). Ayrıca, BRAF mutasyon testi, bilinen metastatik tiroid kanseri durumunda tedavi kararını vermede yardımcı olabilir. Zira, direk tirozin kinaz inhibitörlerinin (vemurafenib, dabrafenib, sorafenib) *BRAF V600E* metastatik tiroid kanserlerinde etkili oldukları gösterilmiştir.

*PAX8/PPARG* füzyon onkogeni, foliküler tiroid kanserleri (FTK)'nin bir kısmında patogenezde rol oynayabilir.

**Şekil 20.1:** Tiroid kanserlerinde BRAF-benzeri ve RAS-benzeri moleküler değişikliklerin sonuçları.

**Kısaltmalar:** (↑): RAS-benzeri tümörlerde upregule MAPK yolu çıkış;

(↑↑): BRAF-benzeri tümörler, RAS-benzeri tümörlerde göre daha fazla MAPK yolak çıkış ile sonuçlanır; (-):

diferansiyasyon korunmuştur. İkincil değişikliklerin olması dediferansiyasyon ve

agresif tümör davranışları ile sonuçlanır (Kaynak 21'den alınmıştır)

Tek gen mutasyon analizlerinin, Bethesda III, IV, V kategorilerdeki nodüllerde yaklaşımı belirlemeye yetersiz olduklarının anlaşılması üzerine, dikkatler moleküller belirleyici panellerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Halihazırda, klinik uygulamada en fazla kullanılan moleküller belirleyici testler Afirma® GEC (Gene expression classifier) ve ThyroSeq®'dir. Afirma® GEC, Veracyte firması tarafından 2011 yılında geliştirilmiştir ve maligniteyi dışlama testi olarak telakki edilmektedir. 142 adet genin ekspresyonu için moleküller analiz içerir ve bu amaçla, mikrodizilim teknolojisini kullanarak mRNA ifade profillerini ölçer. Bunların sonucunda tiroid nodülünün şüpheli mi yoksa benign mi olduğunu belirlemeye yardımcı olur. Testin temel amacı TİİAB'de tanımlanamamış örnekleri gereksiz cerrahiden kurtarmaktır. Bunlarda (Bethesda III, IV) testin duyarlılığı %92, negatif belirleyicilik değeri %93'tür, ancak, özgüllüğü (%52) ve pozitif belirleyicilik değeri (%47) düşüktür. Böylece, malign lezyonları tek başına tanımlamada yetersiz kalır.

ThyroSeq®, 2014 yılında CBLPath firması tarafından geliştirilmiştir, yeni nesil sekanslama yöntemi kullanarak malignite tanısını kesinleştirmede yardımcı olur. *RAS* ve *BRAF* mutasyonları dahil 14 adet tiroid kanser ilişkili genetik mutasyonları, 42 çeşit gen füzyonlarını (PAX8/PPAR-gama ve RET/PTC yeniden dizilimleri dahil) ve 16 genin mRNA ekspresyon düzeylerini saptar. Bethesda III, IV nodüllerde duyarlılık %90, özgüllük %92, pozitif belirleyicilik değeri %80, negatif belirleyicilik değeri %96 olarak bildirilmektedir.

## Bethesda Sınıflamasında Belirsiz (Bethesda III ve IV) Nodüllere Yaklaşım

Bu nodüllere moleküller test yapılması ‘düşünülebilir’. Zira, bu testler Bethesda III ve IV kategorisindeki nodüllerin yaklaşık yarısını yeniden sınıflayarak benign kategoride saptar ve bunları gereksiz ameliyatlardan koruyabilir. Ayrıca, nüks için yüksek risk oluşturmayan nodüllere ilk yaklaşımın en uygun hale getirilmesine yardımcı olabilir. Eğer bu testler yapılacaksa, hastaya testlerin olası faydalari, kısıtlılıkları, uzun dönemde tedavi üzerine etkileri ve bu testlerin sonuçlarının klinik etkileri konusunda hastaya bilgi verilmelidir. Yakin tarihi bir çalışmada, her 2 firmanın moleküller testleri (Afirma GSC ve Thyroseq V3), Bethesda III ve IV nodüllerden ultrasonografide düşük/orta riskli olanlarda maligniteyi dışlamada iyi bir performans sergilerken, Bethesda III ve IV nodüllerden ultrasonografide yüksek riskli olanlarda maligniteyi dışlamada bu testler yetersiz kalmıştır.

Ancak, cerrahi için zaten endikasyon olan nodüllere (bası semptomları olan, hastanın tercihi) bu testlerin yapılması önerilmemektedir. Ayrıca, Bethesda tip V nodüllere de bu moleküller testlerin yapılması önerilmez. Zira, bu tip nodüllerde bu testlerin pozitif belirleyicilik değeri TİİAB sonucu Bethesda V olan sonuçlarla benzerdir. Kaldı ki, moleküller testler negatif çıksa bile bu tip nodüllerde tanısal lobektomi yine gerekebilir. Ancak, bu tip nodüllerde, klinik ve radyolojik özelliklerle birlikte tiroid nodülünün hangi moleküller risk grub profiline sahip olduğunun bilinmesi en uygun cerrahi yaklaşımı belirlemeye (lobektomi ya da total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu gibi) yardımcı olabilir.

## Dünyadaki Bazı Kılavuzların Önerileri

### a) Amerika Tiroid Association (ATA) kılavuzu

En son ATA kılavuzu 2015 yılında yayınlanmıştır, halen yeni tiroid nodül ve kılavuzu hazırlıkları devam etmektedir. 2015 yılındaki kılavuzda moleküler genetik testlerin tanışal kullanımı ile ilgili Bethesda III-IV sitoloji sonucu olan hastalar için özel önerileri olduğu gibi (Öneri 15 ve 16) aynı zamanda cerrahinin genişliği ile ilgili de öneriler yer almıştır (Öneri 17,19,20).

- Öneri 15: AUS/FLUS sitoloji sonucu olan nodüllerde İIA tekrarı veya kanser risk değerlendirilmesi için kullanılabileceği önerilmiştir (Zayıf Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 16: Foliküler neoplazm/foliküler neoplazi şüphesi sitoloji sonucu olan nodüllerde, moleküler testler kanser risk değerlendirmesine katkıda bulunması için kullanılabilir (Zayıf Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 17: *BRAF* mutasyon testi veya (*BRAF*, *RAS*, *RET*/*PTC*, *PAX8*/*PPARy*,... gibi) mutasyon paneli Bethesda V: şüpheli malign sitoloji sonucu olan nodüllerde cerrahi karar öncesi eğer kararı değiştireceği düşünülmüş ise kullanılabilir (Zayıf Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 19: Cerrahi düşünülen indetermine nodüllerde lobektomi önerisi klinik, sonografik özellik ve/veya moleküler test sonuçları ile değiştirilebilir (Güçlü Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 20: İndetermine nodüllerde moleküler testler, kanser için spesifik mutasyonlar için pozitif ise total tiroidektomi tercih edilebilir (Güçlü Öneri, Orta düzey kanıt).

### b) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzu:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarından 2.2020 versiyonunda şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde izlem veya cerrahi karar vermek, cerrahi karar verilenlerde cerrahının genişliğini belirlemek için moleküler test yapılmasını önermektedir.
  - i) Eğer klinik ve radyolojik malignansi düşündürün özellikler yoksa AUS/FLUS (Bethesda III) ve Foliküler veya Hurthle hücre neoplazmları (Bethesda IV) sitolojik tanısı olan nodüllerde tanışal moleküler testlerin düşünülmemesini önermektedir.
  - ii) Eğer moleküler testler klinik ve sonografi ile birlikte malignansi riski yüzde 5 veya altında ise izlem önermektedir. (Benign nodüllerdeki kanser riski kadar veya daha az malignansi riski)
  - iii) Eğer *BRAF V600E* mutasyonu gibi papiller tiroid kanseri düşündürün mutasyon saptanır ise papiller kanser yaklaşımı yapılmalıdır.
  - iv) Anaplastik kanserler için eylem alınabilecek mutasyonlar için genetik analiz önerilmektedir.

### c) Erişkinlerde tiroid hastalıkları için kesin cerrahi için Amerikan Endokrin Cerrahları Birliği kılavuzu (2020):

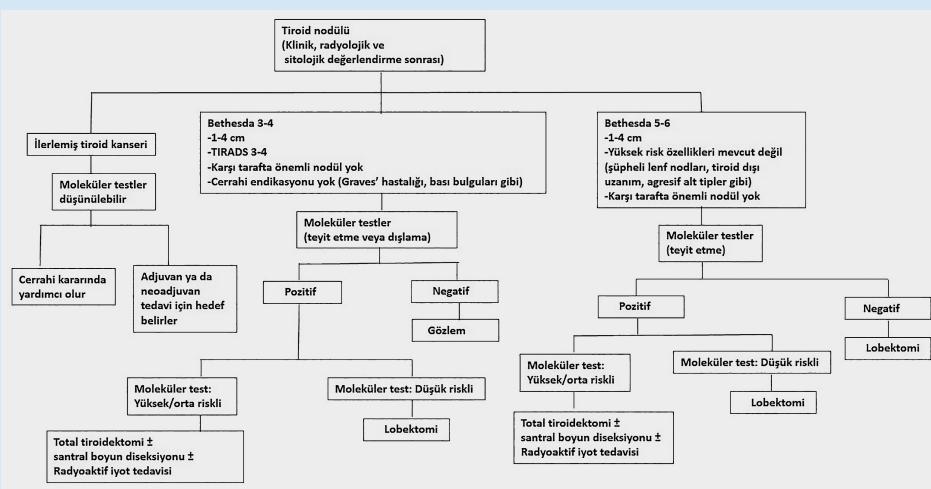
- Öneri 11: Tiroidektomi gereksinimi net olmayan şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde moleküler testleri önermektedir. *BRAF V600E* ve *TERT* gibi mutasyonlar durumunda ilk cerrahi genişliği hakkında karar olarak total tiroidektomi önerirken, *BRAF K601E* gibi mutasyonlar durumunda lobektomi önermektedir.

### d) American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), ve Associazione Medici Endocrinologi (AME) ortak önerileri:

2016 yılındaki önerilerinde sitolojik olarak indetermine nodüllerde mutasyonel işaretleyiciler (*ThyroSeq® GC*) kullanılması önerilmiştir. *Saptamak mümkün ise BRAF* ve *RET/PTC* ve, muhtemelen, *PAX8/PPARG* ve *RAS*, mutasyonları saptanmalı (iyi kanıt seviye 2, Grade B).

## TEMĐ Önerileri

- Şimdilik pahalı olduklarılarından, eğer ultrasonografi ve klinik parametrelere ek bir tanışal yarar veya cerrahi genişliği hakkında yararlı olacağı düşünülmüyor ise, halihazırda mevcut bulunan ticari yöntemlerden Veracyte Afirma Genomic Sequencing Classifier (GSC) ve CBLPath ThyroSeq v3 kullanılabilir. Bu amaçla, Şekil 20.2'deki algoritmdan faydalanaılabilir
- Tedavi yönünden bazı mutasyonların varlığı önemli olduğundan ilk olarak tiroid kanserini izleyen endokrin uzmanlarının hedefe veya mutasyonlara yönelik tedavileri, multi-kinaz inhibitörleri, immünotedavi ajanlarını ve direkt hedefe yönelik ilaçları yazabilmeleri ivedilikle Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmalıdır.
- Mutlaka tedavi planlanan hastalarda hedef mutasyonlar, füzyonlar incelenmelidir.



**Şekil 20.2.** Klinik, radyolojik ve sitolojik değerlendirme sonrası, moleküler genetik testlerin kullanımına ilişkin yaklaşım önerileri (Kaynak 21'den alınmıştır).

## Kaynaklar

- Gharib H. Changing trends in thyroid practice: understanding nodular thyroid disease. Endocr Pract. 2004;10:31-39.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest. 2009;39:699-707.
- Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2013;23:449-455.
- Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD, Jr., Kim BW, Nose V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer. 2007;111:508-516.
- Nguyen GK, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. Cytojournal. 2005;2:12.
- Werga P, Wallin G, Skoog L, Hamberger B. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. World J Surg. 2000;24:907-912.
- Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. Clin Lab Med. 1993;13:699-709.

8. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P, Nodules AA-ATFoT. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22:622-639.
9. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2017;6:217-222.
10. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:425-437.
11. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-559.
12. Pusztaszeri MP, Krane JE, Faquin WC. BRAF testing and thyroid FNA. *Cancer Cytopathol.* 2015;123:689-695.
13. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht CB, Tufano RP, Sidransky D, Westra WH. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2761-2765.
14. Sahli ZT, Smith PW, Umbricht CB, Zeiger MA. Preoperative Molecular Markers in Thyroid Nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:179.
15. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Tufano RP, Pai SI, Zeiger MA, Westra WH, Clark DP, Clifton-Bligh R, Sidransky D, Ladenson PW, Sykora V. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA.* 2013;309:1493-1501.
16. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6373-6379.
17. Sahin M, Allard BL, Yates M, Powell JG, Wang XL, Hay ID, Zhao Y, Goellner JR, Sebo TJ, Grebe SK, Eberhardt NL, McIver B. PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPARgamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:463-468.
18. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, Hodak SP, LeBeau SO, Ohori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer.* 2014;120:3627-3634.
19. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, LeBeau SO, Ohori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid.* 2015;25:1217-1223.
20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.
21. Rajab M, Payne RJ, Forest VI, Pusztaszeri M. Molecular Testing for Thyroid Nodules: The Experience at McGill University Teaching Hospitals in Canada. *Cancers (Basel).* 2022;14.
22. Hu TX, Nguyen DT, Patel M, Beckett K, Douek M, Masamed R, Ryhu J, Kim J, Tseng CH, Yeh MW, Livhitis MJ. The Effect Modification of Ultrasound Risk Classification on Molecular Testing in Predicting the Risk of Malignancy in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2022;32:905-916.
23. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, 3rd, Ganly I, Hodak SP, Kebebew E, Patel KN, Shah A, Steward DL, Tufano RP, Wiseman SM, Carty SE, American Thyroid Association Surgical Affairs C. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid.* 2015;25:760-768.

## TİROİD HORMON DİRENCİ (BOZULMUŞ TIROİD HORMON DUYARLILIĞI)

### Tanım

Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonuna karşı gelişen yanitta azalma olarak tarif edilir. Çoğu kez kalıtsal bir hastalıktır ve genellikle iki tiroid hormonu reseptöründen (TR) birindeki kusurdan kaynaklanır.

İlk kez 1967 yılında Refetoff tarafından tanımlanan ve Refetoff Sendromu olarak isimlendirilen bu tablo, 2014 yılından bu yana “Bozulmuş Tiroid Hormon Duyarlılığı” olarak adlandırılmaktadır.

Altta yatan kusura bağlı olarak üç ana tip bozulmuş tiroid hormon duyarlılığından bahsedilebilir:

1. Tiroid hormon etkisinde defektler (THD-beta, THD-alfa)
2. NonTR-THD; Ko-faktörler nedeniyle olduğu düşünülmektedir.
3. Tiroid hormonunun taşınması veya metabolizmasının bozulmasının neden olduğu ve hedef dokularda tiroid hormonuna duyarlılığın azalması ile sonuçlanan tablo

Nedensel mekanizmaları birbirinden farklı olmakla birlikte bu durumlar sıkılıkla tiroid hormonuna karşı duyarlılığın bozulması başlığı altında grupperlenirler.

Her defektin kendine özgü test anormallikleri ve farklı klinik sunumları vardır.

### Patogenez

Bozulmuş tiroid hormon duyarlılığının altında yatan mekanizmalar aşağıda verilmiştir.

#### **1) Tiroid Hormon Etkisinde Kusurlar**

- a) Hormon ve/veya reseptörünün çekirdeğe transferindeki bazı kusurların genomik düzeyde hormonal etkiyi azaltması beklenmektedir. Ancak, bugüne kadar tiroid hormonu direncinin bu mekanizmadan kaynaklandığı belirlenen bir hasta henüz tanımlanmamıştır.
- b) Tiroid hormonunun etkisi tiroid reseptörleri (TR) aracılığıyla gerçekleşir. TR'ler hücre çekirdeğinde spesifik genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür. Hücre çekirdeğinde iki ayrı TR (TR-alfa ve TR-beta) vardır. Bu iki reseptör sırasıyla 17. ve 3. kromozomlarda yer alan farklı genler tarafından kodlanır. Ancak DNA bağlanması ve tiroid hormonu bağlanması yerleri yapısal olarak benzerdir. Mutasyona uğramış TR proteininin, benzer ligand veya protein kofaktörlerine bağlanması veya DNA'ya bağlanması yetenekleri azalmıştır.

**THD-beta-** TR beta'yı (TR-beta) kodlayan tiroid hormon reseptörü beta geninin (THRB) mutasyonu THD-beta olarak bilinir ve THD'nin en sık görülen nedenidir. Et-kilenen hastalarda TSH baskılanmamışken serumdaki üç iyodotiron formununda yüksek olduğu görülür.

**THD-alfa-** TR alfa'yı (TR-alfa) kodlayan tiroid hormon reseptörü alfa geninin (THRA) mutasyonları THD-alfa olarak adlandırılır. Bu hastalarda serum T4 ve rT3 seviyeleri düşüktür, T3 sınırında yüksektir ve TSH normal veya hafif yükselmiştir.

c) Bazi bireylerde TR-beta gen mutasyonunu taklit eden bir fenotipe sahiptir ancak tanımlanabilir bir TR gen mutasyonu yoktur. Bu bozukluk "nonTR-THD" olarak adlandırılır. Normalde hormon reseptör kompleksini stabilize eden kofaktörlerdeki veya işlevi baskılanan veya aktive eden kofaktörlerdeki varsayımsal kusurlar, hormon duyarlılığının azalmasından sorumlu olabilir.

## 2) Tiroid Hormon Hücre Membran Taşıma Kusuru

Tiroid hormonunun hücrelere girmesine aracılık eden membran taşıyıcı proteinlerinden bazılırındakı kusurlar, tiroid hormonunun anormal hücre içi seviyelerine neden olabilir. Örnek olarak, monocarboxylate transporter 8 (MCT8) genindeki bir mutasyon, serum T3 konsantrasyonlarının yükselmesine, T4 ve rT3 seviyelerinin düşük olmasına ve ayrıca ciddi bir psikomotor eksikliği neden olur.

## 3) Tiroid Hormon Metabolizma Kusuru

Tiroid bezinin salgıladığı ana hormon olan T4, T3'e dönüştürülkerek aktive edilmesi gereken bir prohormondur. Bu enzimatik deiyodinasyon reaksiyonunda yer alan faktörlerden herhangi birindeki kusurlar, T3 üretiminin azalmasına ve dokularda aktif tiroid hormonunun bulunabilirliğinin azalmasına neden olabilir. Bilinen kusurlar arasında, deiyodinazlar da dahil olmak üzere tüm selenoproteinlerin sentezinin bozulmasına neden olan SBP2 genindeki mutasyonlar ve DIO1 genindeki mutasyonlar bulunur.

Tiroid hormonunun taşınması ve metabolizmasındaki genetik bozukluklar, THD'nin nadir nedenleridir.

### THD-beta

Tiroid hormon direncinin en sık nedenidir. 19.000-40000 canlı doğumda bir oranında tespit edilir ve erkeklerde ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Tek bir aile hariç, bugüne kadarki tüm vakalar otozomal dominant kalıtım örtüsü göstermiştir. 805 ailenin THD-beta tanılı 4000'den fazla bireyinde 236 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

Vakaların yaklaşık %85'inde THD, TR-beta genindeki (THRB) mutasyonlardan kaynaklanır. Mutasyonların çoğu, THRB geninin T3 bağlanması alanında bulunur. THRB genindeki somatik mutasyonlar, TSH üreten hipofiz adenomlarında tanımlanmıştır.

Hormonal direncin şiddeti, aynı gen mutasyonunu taşıyan farklı kişiler arasında farklıdır. Fenotipteki çeşitlilik tam olarak anlaşılmamıştır ancak muhtemelen tiroid hormonu etkisine aracılık eden kofaktörlerin genetik değişkenliğinden kaynaklanmaktadır.

THD-beta'yi taklit eden klinik ve biyokimyasal özelliklere sahip ailelerin %15'inde THRB gen mutasyonları tespit edilmez; buna 'nonTR-THD' denir. Klinik ve biyokimyasal olarak THD-beta'dan ayırt edilemez. Rezeptörle etkileşime giren bazı kofaktörlerdeki mutasyonlar dışlanamaz ve bu ailelerin bazalarındaki dirençten bu kofaktörlerdeki mutasyonlar sorumlu olabilir.

THD-beta hastalarında, TR-beta ifade eden tüm dokularda T3'ün etkisine duyarlılık azalmıştır. Hormonal direncin şiddeti farklı dokular arasında değişir; bu muhtemelen farklı dokulardaki TR-beta ve TR-alfa arasındaki göreceli ifadedeki farklılıklardan kaynaklanır. Örneğin, THD-beta hastalarında görülen taşikardi muhtemelen kalpteki yüksek serum T4 ve T3 konsantrasyonlarından kaynaklanır; kalp, ağırlıklı olarak TR'nin alfa izoformunu ifade eden bir organdır.

THD-beta hastalarının yüzde 20 kadarında kardiyak aritmiler bulunabilir; bozulmuş kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar da mevcut olabilir. THD-beta'lı bir hasta grubunda, muhtemelen tiroid hormonu fazlalığına kalbin ömür boyu maruz kalması sonucu azalmış sağ kalım ve artmış kardiyovasküler morbidite bildirilmiştir.

THD-beta'da, hipofiz bezinde tirotropların tiroid hormonuna direnci TSH salgısını artırır, bu da tiroid bezinden T4 ve T3 sentezini ve salgılanmasını artırır. Sonuç olarak, bu hastalarda yüksek T4 ve T3 seviyeleri ve normal veya yüksek TSH seviyeleri vardır. Bu duruma "uygunsuz TSH sekresyonu" adı verilir. Ancak, TSH salgılanması gerçekte uygunsuz değildir, aksine, artan tiroid hormonu salgılanması tiroid hormonu direncini telafi edicidir. Bu hastaların salgılanlığı TSH, siyaliç asit açısından zengindir ve normal TSH ile karşılaşıldığında artmış biyoaktiviteye sahiptir. Bu, THD'li hastaların serum immünoreaktif TSH konsantrasyonları normal veya sadece hafif yüksek olmasına rağmen genel serum T4 ve T3 konsantrasyonlarına sahip olmalarını açıklar.

Artan tiroid hormonu salgılanması tiroid hormonu direncini telafi ettiginden, THD-beta'lı hastaların çoğu klinik olarak ötiroid halededir. Ancak, muhtemelen hipofiz ve diğer vücut dokuları üzerindeki hormonal etkilerin farklı olması nedeniyle dokuların yanıt düzeyi her zaman serum T4 ve T3 konsantrasyonlarıyla korelasyon göstermez.

### Laboratuvar bulguları

THD-beta, yüksek serum serbest T4 konsantrasyonu ve baskılanmamış (normal veya hafif yükselmiş) TSH ile karakterizedir; bu özellikler tanı için temel gerekliliklerdir. Ölçüldüğünde, serum T3 ve rT3 seviyeleri de genellikle yüksektir. Tiroglobulin konsantrasyonu yüksek olma eğilimindedir ve bu, TSH kaynaklı tiroid bezi hiperaktivitesinin seviyesini yansıtır. Bu anormallikler bulunursa, birkaç hafta sonra tekrarlanan ölçümlelerle doğrulanmalıdır.

Tanıya destekleyici kanıtlar arasında uygulanan tiroid hormonunun TSH, kolesterol ve kreatin kinaz üzerindeki baskılayıcı etkisi körelmiştir (hipotiroidizmli hastalarda görülen güçlü yanıtın aksine). Benzer şekilde, tiroid hormonunun seks hormonu bağlayıcı globulin ve ferritin üzerindeki uyarıcı etkisi zayıflatılmıştır. TSH salınımını azaltmak veya periferik dokularda uygun yanıtları (serum seks hormonu bağlayıcı globulin artışı ve kolesterol konsantrasyonlarında azalma gibi) indüklemek için T4 veya T3'ün suprafiziolojik dozlarına ihtiyaç vardır.

Tanımlanabilir bir THRB gen mutasyonu olmayan ancak tiroid fonksiyon testleri ve biyokimyasal özellikleri THD-beta ile uyumlu olan bireylerin nonTR-THD olabileceği akılda tutulmalıdır.

THD-beta veya nonTR-THD'li hastalarda TSH'nin TRH'ye yanıtı, basal TSH düzeyine bağlı olarak normal veya abartılı olabilir.

### Klinik özellikler

THD-beta veya nonTR-THD hastalarında, yüksek serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> konsantrasyonlarının varlığına rağmen tiroid disfonksiyonuna ait semptom ve bulgular azdır. Tüm klinik bulgular arasında genetik en yaygın olanıdır (%65 ila %95), ardından taşikardi (%33 ila %75) ve hiperaktivite (%33 ila %68) gelir. Bu anomalilikler genellikle tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesine yol açar. Daha sonra yüksek serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> konsantrasyonlarının bulunması genellikle hatalı hipertiroidizmin tanısına yol açar.

THD-beta'lı hastalarda hipotiroidizm ve hipertiroidizmin bazı semptomları veya belirtileri olabilir, ancak bunlar değişikendir ve mevcut olduklarında genellikle belirli bir dokudaki tiroid hormonunun etkisinde THRB'nin göreceli rolünü yansıtırlar.

Hipotiroidizm semptomları arasında büyümeye geriliği, gecikmiş kemik olgunlaşması, öğrenme güçlükleri, zihinsel engellilik, sensörinöral sağırılık ve nistagmus yer alabilir. Hipertiroidizm semptomları olan hastalarda taşikardi, hiperaktivite ve artmış basal metabolizma hızı mevcut olabilir. Aşıkar hipotiroidizm, hipertiroidizmin hatalı tanısı nedeniyle tiroid hormon seviyelerini düşürmek için ablatif veya antitiroid tedavi alan hastalarda daha yaygındır.

THD-beta, otoimmün tiroid hastalığı için artmış risk ile ilişkilidir. Bu nedenle, tiroid fonksiyon testleri THD-beta lehine ise tiroidperoksidaz ve tiroglobuline karşı antikorların varlığı THD-beta'nın araştırılmasını engellememelidir.

THD-beta hastalarında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve öğrenme güçlükleri yaygındır.

İşitme kaybı kısmen tekrarlayan kulak enfeksiyonlarından kaynaklanabilir, nitekim kulak enfeksiyonları THD-beta hastalarında yaygındır. Bununla birlikte THRB gen delesyonu nedeniyle THD'li bireylerde sensörinöral sağırılık da yaygındır. Homozigot TR-beta delesyonları olan ailelerde retinal fotoreseptör disfonksiyonu nedeniyle renkli görmede bozulma bildirilmiştir.

THD-beta'lı hastalardan elde edilen yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu, T1 ağırlıklı MR görüntüler, kortikospinal yolda değişiklikler, bilateral üst parietal kortekste kortikal kalınlıkta artış ve bilateral alt temporal korteks ve talamusta gri madde hacminde azalma olduğunu göstermektedir.

### Ayrıcı Tanı

Ayrıntılı incelemelere geçilmeden önce olası laboratuvar hataları, heterofil antikor varlığı, ötiroid hasta sendromu ve tiroid hormonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Bu durumları dışlamak için öncelikle tercihan başka bir laboratuvara testleri ikinci bir defa ve belki üçüncü bir defa daha tekrarlamak faydalı olabilir. Ayrıca heterofil antikor testleri de değerlendirilmelidir. İlaç kullanım öyküsünün dikkatli alınması oldukça önemlidir. Birçok ilaç tiroid

fonksiyon testlerini etkileyebilir. Bu durumdan kılavuzun tiroid ve ilaçlar bölümünde daha ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. Bunun yanında tiroid hormon direnci çoğu kez otozomal dominant kalıtım gösterdiğiinden iyi bir aile öyküsünün alınması oldukça yönlendirici olacaktır.

### TSH salgılayan adenom (TSHoma)

Klinik ve laboratuvar olarak THD'den ayırmak başlangıçta oldukça güçtür ve ileri tetkik gereklidir. TSH alfa-subunit ölçümü bu ayrımı yapmak için oldukça faydalıdır. TSHoma'da alfa-subunit artışı TSH seviyesindeki artışa kıyasla daha fazla olduğundan alfa-subunit/TSH molar oranının yüksek olması tanı önemlidir. Bu oran " $\text{alfa-subunit } (\mu\text{g/l})/\text{TSH } (\text{mU/l}) \times 10$ " formülüyle hesaplanır. Ancak alfa subunit ölçümünün de bazı kısıtlılıkları vardır. TSH salgılayan mikroadenomlarda normal olabilir. Postmenopozal kadınlarda artan gonadotropinlerin etkisiyle fizyolojik olarak çok yüksek saptanır. Ayrıca bazı non-fonksiyone adenomlar ve akromegalide de yüksek saptanabilir. Tüm bu kısıtlılıklar göz önünde tutularak, alfa-subunit/ TSH molar oranının  $>3.2$  olmasının TSHoma lehine olduğu kabul edilir. Ancak bu testin yaygın olarak bulunabilir olmaması kullanımını sınırlamaktadır.

Dinamik testler de TSHoma ile ayrımı için kullanılabilirler. Tiroid hormon direnci olan hastalarda TRH stimülasyon testine normal veya abartılı cevap vardır, ayrıca T3 verilmesini takiben TSH'da baskılanma görülür. Oysa otonom tümörlerde TSH sekresyonu bu testlere cevapsızdır.

TSHomalarda tirotoksikoz bulgularının daha belirgin olması tanı konusunda fikir verebilir. TSH düzeyinin belirgin yüksekliği de TSHoma ihtimalini arttırmaktadır.

Seçilmiş vakalarda hipofiz MRG ayırıcı tanı açısından fikir verici olabilir. Ancak insidental hipofiz adenomlarının sikliği ve bazı küçük lezyonların MRG'de atlanabileceği hesaba katıldığında kesin tanı koymak olmazı unutulmamalıdır. Bununla birlikte THD-beta aile öyküsü bulunan bireyde bu testleri yapmak gerekli değildir.

### Laboratuvar interferansları (Heterofil antikorlar)

Ölçme metoduna bağlı olarak serumda bulunan bazı antikorlar yanlış yüksek serbest T4 ve T3 düzeylerine yol açabilirler. Heterofil antikorlar, tiroid hormonlarına karşı antikorlar ya da kit antikor tespit edicilere karşı antikorlar ölçümleri yanıltabilir.

Otoimmün hastalıklarda ve romatoid faktör pozitifliğinde tiroid hormonlarına karşı reaksiyon görülebileceği ve interferansa yol açabilecegi bildirilmektedir.

Bu antikorların varlığı kanda araştırılabilir. Ya da başka bir yöntemle/başka bir markanın kiti ile çalışan başka laboratuvarlarda ölçümlerin tekrar edilmesi pratik bir yaklaşım olacaktır.

### Tiroid hormon bağlanması anormallikleri

Serbest T4 düzeyini ölçen birçok laboratuvar asında T4 bağlanması panel kiti kullanır. Bu nedenle, bazı tiroid hormon bağlanması bozukluklarında asında serum sT4 ve sT3 düzeyleri normal olsa da kitler bunları yüksek ölçebilir. Ailesel disalbuminemik hipertiroksinemi, kalıtsal ve edinilmiş tiroksin bağlayıcı globulin fazlalığı ve transtiretin fazlalığı bu bozukluklardandır. Bunun için en iyi yöntem denge diyaliz yöntemi ile sT4 ve sT3 ölçümü yapmaktadır. Ancak bu testin elde edilmesi de kolay değildir, bu bozuklukları dışlamak bazen zor olabilmektedir.

## Ötiroid hasta sendromu

Bu tabloda gerçek bir tiroid hastalığı yokken ağır bir hastalığa bağlı olarak tiroid hormon değişiklikleri oluşur. Ötiroid hasta sendromunda hemen hemen tüm uygunsuz tiroid fonksiyon testleri formları görülebilir. En sık izlenen form serum sT3 düşüklüğü ve rT3 yüksekliğidir. Yüksek sT4 seviyeleri ile birlikte uygunsuz normal/yüksek TSH seviyeleri sıkılıkla ağır hastalıkların nekahat döneminde ve akut psikotik hastalıklarda izlenen bir tablodur. Ötiroid hasta sendromunda altta yatan hastalığın ortadan kalkmasıyla birlikte tiroid fonksiyon testlerinin normalleştiği görülür.

## Dinamik testlerin kullanımı

**TRH uyarı testi:** Bazı vakalarda TRH uyarı testi kullanımı gerekebilir. T3 supresyon testine göre daha kolay olsa da TRH elde etmek kolay değildir. Bu teste 0.2 mg intravenöz TRH verilerek 0, 30. ve 60. dakikalarda TSH ölçümü yapılır. TSH düzeyinde artış olmaması ya da bir buçuk kattan daha az artış TSHome lehine değerlendirilir. Tiroid hormon direnci vakalarında TRH'a TSH yanıtı normal veya fazladır.

**T3 supresyon testi:** T3 supresyon testine yanıt olmaması da TSHome tanısını destekler. Werner testi olarak da adlandırılan T3 baskılama testi 50 ug/gün, 100 ug/gün ve 200 ug/gün olarak 3 gün boyunca ve 3 günde bir artacak şekilde, her 12 saatte bir bölünmüş dozda T3 verilerek yapılır. Genellikle hastaneyeye yatırılarak mümkünse monitorizasyon ile yapılması önerilmektedir. Yakın zamanda İtalya'da yapılan bir çalışmada, TSHome ve THD ayrimında T3 supresyon testinin yüksek doğruluğa sahip olduğu ve  $TSH < 0,11 \text{ mIU/L}$  eşik değerinin %100 spesifite ile ayrim sağladığı gösterilmiştir. Bu testin ileri yaş ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbid durumu olanlarda yapılması önerilmez.

## Tanı

Normal veya yüksek serum TSH düzeyleriyle ilişkili yüksek serum T4 ve T3 konsantrasyonlarının tüm nedenleri ayırıcı tanıda düşünülmeli ve dışlanmalıdır. Bunun ardından THD-beta tanısı, THRB genindeki mutasyonların gösterilmesiyle doğrulanır.

## Tedavi

THD-beta'lı bireylerde TR-beta fonksiyonundaki kusuru düzeltcektir bir tedavi yoktur. Neyse ki çoğu hastada tedaviye gerek yoktur çünkü tiroid hormonuna karşı olan duyarlılıktaki bu azalma, T4 salgılanmasındaki ve T3 üretimindeki artış ile yeterince telafi ediliyor gibi görünmektedir. Bu durum, tiroid bezine yönelik daha önce ablatif tedavi görmüş veya konjenital hipotiroidizmle ilişkili olarak sınırlı tiroid rezervi olan hastalarda ne yazık ki geçerli değildir. Bu hastalar, serum TSH konsantrasyonlarını normale veya normale yakın bir seviyeye düşürmek için yeterli dozda levotiroksinle tedavi edilmelidir. NonTR-THD hastalarının fenotipi, THD-beta ile benzer olduğundan, bu bozuklukların yönetimi de benzerdir.

Genel olarak, tiroid bezini ablative eden tedavilerden kaçınılmalıdır. Büyük bezler, her iki günde bir verilen yüksek doz liotironin uygulamasıyla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Tiotoksikoz semptomları, daha spesifik olarak taşikardi ve tremoru olan hastalar beta adrenerjik bloker (atenolol) uygulamasına yanıt verirler. Propranolol kullanılması T4'ün periferde T3'e çevrimini baskıladığı için THD'de önerilmemektedir.

Triyodotiroasetik asit (TRIAC) tiroid reseptörlerine yüksek afiniteli ancak biyoaktivitesi düşük olan bir tiroid hormon analogudur. TRIAC, mutant reseptörlere afinitesi T3'e göre yüksek ve etki süresi kısa olması nedeniyle tedavide önerilebilir ancak etkisi sınırlıdır.

DEHB semptomları olan hastalar, THD-beta'dan bağımsız olarak DEHB için standart rejimler kullanılarak tedavi edilmelidir.

THD-beta'lı bazı hastalarda, periferdeki bazı dokularda direnç tirotoplara kıyasla rölatif olarak daha fazla olabilir. Bu nedenle, bu dokulardaki hormonal direncin telafisi eksiktir ve TSH salgısını normale döndürmek için gerekenden daha yüksek bir T4 dozu gerekebilir. Doz, doku yanıtlarını değerlendirerek bireysel olarak belirlenmelidir.

### Gebelik ve THD-beta

THD-beta'lı bir kadın tarafından taşınan THRΒ gen mutasyonuna sahip bir fetüs yüksek materal tiroid hormon seviyelerinin olumsuz etkilerinden korunur, ancak mutasyonu taşımayan fetusta fetal tiotoksikoz görülebilir.

RTH-beta'lı büyük bir ailenin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, yüksek tiroid hormonunun etkilenmemiş fetüs üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Erken gebelik kaybı etkilenen annelerde beş kat artmıştır ancak etkilenen bir baba ve etkilenmemiş bir anneye sahip çiftlerde artmamıştır. Bebeklerinin üçte ikisinin THRΒ gen mutasyonunu taşıdığı görülmüş; bu da neredeyse tüm düşük yapılmış fetüslerin mutasyona sahip olmayan etkilenmemiş fetuslar olduğunu göstermektedir.

Dahası, etkilenen annelerden doğan etkilenmemiş bebeklerin, etkilenen bebeklere kıyasla daha düşük doğum ağırlıklarına ve baskılanmış serum TSH konsantrasyonlarına sahip oldukları görülmüştür.

Daha yakın tarihli bulgular, embriyonik yaşam sırasında yüksek tiroid hormonu seviyelerine maruz kalmanın uzun vadeli bir etkiye sahip olduğunu ve yetişkinlikte de devam eden tiroid hormonuna karşı duyarlılığın azalmasına neden olduğunu göstermiştir.

Etkilenmemiş fetusler taşıyan THD'li anneler için, fetüsün iyiliğine bağlı olarak antitiroid ilaçlar endike olabilir. Bu annelerde serbest T4 normalin üst sınırının %50'sinden daha yüksek tutulmamalıdır. Bu hipotiroidizmi indüklemekten kaçınarak propiltiyourasillin dikkatli kullanımını ile sağlanabilir.

Etkilenmiş fetusler taşıyan normal annelerde (paternal kaynaklı veya de novo mutasyon ile), fetüsün büyük bir guatrı olduğu veya sıkıntı içinde olduğu gösterilmedikçe düzenli tedaviye gerek yoktur; bu durumda, tek tedavi alternatif, diğer nedenlerden kaynaklanan fetal guatrın tedavisinde etkili olan levotiroksinin intraamniyotik infüzyonudur.

## THD Alfa

THRA'daki mutasyonlar ilk olarak 2012'de, THRB mutasyonun keşfinden yirmi yıldan fazla bir süre sonra bildirilmiştir. Bunun nedeni TR-alfa protein kusurlarının serum hormon testlerinde daha az belirgin anormalliklerle ilişkili olmasıdır. 2012'den bu yana, 18 farklı THRA gen mutasyonu nedeniyle 32'den fazla kişide THD-alfa tanımlanmıştır.

## Laboratuvar bulguları

THD-alfa da en tutarlı laboratuvar bulguları, T3'ün T4'e ve T3'ün rT3'e yüksek oranlarıdır. Bunlar, sınırla düşük serum T4, sınırla yüksek T3 ve nispeten düşük rT3'ün sonucudur, ancak bu değerlerin çoğu bu testlerin normal aralığıyla örtüşmektedir. Serum TSH konsantrasyonları genellikle normal aralıktadır.

Bu bulgular, THD-beta hastalarındaki laboratuvar anormalliklerinden farklıdır ve TR-alfa'nın hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının geri bildirim düzenlemesinde yer almazı gerçeğini yansıtır. Bu bulguların mekanizması belirsizdir ancak tip 3 deiyodinaz aktivitesinde bir azalmaya ilişkili olabilir, nitekim farelerde THRA'nın yokluğu tip 3 deiyodinaz tarafından tiroid hormonu metabolizmasının azalmasına yol açmıştır.

## Klinik özellikler

THD-alfa fenotipi çok değişkendir ancak tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidizmin bazı belirtileriyle uyumludur. TR-alfa'nın kemikte tiroid hormonu etkisini düzenlemektedeki ana rolü nedeniyle, bu hastalarda azalmış kemik yaşı, kısa boy, femoral epifiz disjenezi, açık kranial sütürler ve makrosefali gibi önemli kemik anormallikleri vardır. Diğer önemli klinik bulgular gastrointestinal sisteme (kabızlıktan megakolona kadar), kalpte (bradikardii), çizgili kaslarda, hematolojik sisteme (normosítik anemi) ve merkezi sinir sistemindedir (otizmden mental retardasyona kadar).

## Tedavi

Levotiroksin tedavisinin klinik faydası hala belirsizliğini korumaktadır. Bu bozuklukla ilgili klinik deneyim çok sınırlıdır ve optimum doz ve tedavi hedefleri bilinmemektedir.

Birkaç vaka raporunda levotiroksin tedavisi verilmiştir. Vakalardan birinde, hipotalamus-hipofiz ekseni ekzojen tiroid hormonuna yanıt vermiş, ancak iskelet, gastrointestinal ve miyokardiyal dokularda direnç gözlenmiştir, bu da TR-alfa alt tipinin farklı doku ekspresyonuyla tutarlıdır. Başka bir vaka raporunda, TSH'yi ve dolayısıyla T4 seviyesini düşüren liotironin tedavisi verilmiş, ancak bu tedavi kalp hızında artışa neden olmuş. Şiddetli THD-alfa fenotipi olan bir hastada, levotiroksin tedavisine bebeklikte başlamış. Olumlu etkiler sınırlı bulunmuş ve erken agresif tedaviye rağmen kemik ve nörolojik gelişim normale dönmemiştir. Mevcut veriler, THRA gen mutasyonları olan hastalarda tedaviyle ilgili kesin önerilerde bulunmak için yetersizdir.

## Tiroid hormon hücre zarı taşıma kusurları

### Monokarboksilat Asit Transporter 8 (MCT8) eksikliği

Bu grupta tanımlanmış tek bozukluk serum T3 konsantrasyonlarının yükselmesi ve T4 ve rT3 seviyelerinin düşük olması ve ayrıca ciddi bir psikomotor eksiklik ile karakterize olan MCT8 genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. MCT8, tiroksin (T4) ve T3'ü hücrelere taşıyan monokarboksilat asit transporter 8'i kodlar. Bu taşıyıcı, tiroid hormonunun beyne taşınmasında önemli bir rol oynar ve bu nedenle tiroid hormonunun beyin gelişimi üzerindeki etkisi açısından kritik öneme sahiptir.

Bu taşıyıcı ayrıca tiroid bezinden tiroid hormonunun salgılanmasında ve böbrek tarafından alınmasında da rol oynar. Nöromotor engelliliklere sahip bu X'e bağlı sendrom ilk olarak 1944'te tanımlanmış ve daha sonra Allan-Herndon-Dudley sendromu olarak adlandırılmıştır. 2004 yılında MCT8 gen mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir. MCT8 defekti olan 137'den fazla aileye ait 300'den fazla birey tanımlanmıştır.

### Klinik Bulgular

MCT8 eksikliğinin başlıca klinik belirtileri, özellikle embriyonik yaşam sırasında beyinde tiroid hormonu eksikliğinden kaynaklanır. Psikomotor geriliğin şiddeti, mutant taşıyıcının işlevsel bozukluğunun derecesiyle ilişkilidir. MCT8 defektleri X'e bağlı olduğundan, etkilenen bireylerin hemen hemen hepsi erkektir.

Etkilenen bireylerde ilginç bir şekilde tiroid hormonu eksikliğinin yanı sıra fazlalığının da bulguları vardır. Aynı bireyde tiroid hormonu eksikliği ve fazlalığının bu şekilde bir arada bulunması, çesitli tiroid hormon taşıyıcılarının ifadesindeki hücreye özgü farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Gebelik ve doğum normaldir ve etkilenen yeniden doğanların normal boy, kilo ve baş çevresi vardır. Yaşamın ilk birkaç haftasında ortaya çıkan erken belirtiler hipotonii ve beslenme güçlükleridir, ardından bebeklik veya erken çocukluk döneminde görülen diğer nörolojik anomalilikler gelir. Kinezyojenik diskineziler, nöbetler görülebilir. Yaşı ilerledikçe kilo alımı yavaşlarken, doğrusal büyümeye normal şekilde ilerler. Gövde hipotonisi devam eder, sıkılıkla spastik quadripleji ile sonuçlanan ekstremitelerde iletleyici sertlik olur. Kas kütlesi azalır ve zayıf baş kontrolü ile birlikte yaygın kas güçsüzlüğü vardır. Amaçsız hareketler yaygındır.

### Laboratuvar bulguları

MCT8 gen defekti olan bireylerde, karakteristik olarak yüksek serum T3 ve düşük rT3 konsantrasyonları vardır. T4 düşük olma eğilimindedir ve TSH seviyeleri normal veya hafif yüksektir. Tanı, MCT8 geninin dizilenmesiyle doğrulanır.

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) iki veya üç yaşından önce çekildiğinde, tipik olarak miyelinizasyon defekti bulunur. Aksi takdirde, MRI normal olabilir veya serebrum, talamus, korpus kallosum ve basal ganglionların atrofisini gösterebilir.

## Tedavi

MCT8 mutasyonu olan hastalarda tedavi seçenekleri destekleyici önlemlerle sınırlıdır; düşük serum T4 konsantrasyonunun fizyolojik dozlarda levotiroksin ile tedavisi etkisiz olmuştur. Tiroid hormonu analoglarının kullanımı, alternatif taşıyıcılar kullanarak moleküller kusuru aşmak ve potansiyel olarak tiroid hormon eksikliği ve fazlalığı sorunlarını çözmek için tasarlanmış umut verici yeni bir stratejidir. MCT8 eksikliği olan dört çocukta yapılan bir pilot çalışmada, bir analog olan 3,5-diiodotiropropiyonik asit (DITPA) ile tedavi laboratuvar ve klinik anormallikleri iyileştirmiştir. Başka çalışmada, diğer bir analog TRIAC tirotoksikozun klinik belirtilerinde iyileşme ile ilişkilendirildi. Ayrıca günümüzde gen tedavisi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

## Tiroid hormonu metabolizması kusurları

Bu grupta SBP2 genindeki mutasyonlar (*SECISBP2* [selenosistein ekleme dizisi bağlayıcı protein 2] olarak da bilinir) veya DIO1 genindeki mutasyonlar yer alır. Her iki bozuklukta artmış rT3:T3 oranı ile karakterizedir.

### SBP2 gen mutasyonları

SBP2, tiroid hormonunu metabolize eden üç selenoenzim deiyodinaz dahil olmak üzere selenoprotein sentezi için gereklidir. SBP2'deki bialleklik defektler, deiyodinazların fonksiyonlarında kısmi eksikliklere neden olur ve serumda düşük T3 ve yüksek T4 ve rT3 ile sonuçlanır. Bu bozukluğun insidansı bilinmemektedir. SBP2'deki ilk üç mutasyon 2005 yılında bildirilmiştir. Dünya çapında etkilenen 20 aile tanımlanmıştır, bunlardan bazıları henüz yayınlanmamıştır. Kalıtım paterni resesif olup, homozigot veya bileşik heterozigottur.

### Klinik özellikler

Kısmi SBP2 eksikliği olan hastalarda, kısa boy, gecikmiş kemik yaşı ve tiroid fonksiyon testlerinde anormallikler görülebilirken, daha şiddetli SBP2 eksikliği olan hastalarda daha farklı anormallikler görülebilir: azoospermili birlikte erkek infertilitesi, aksiyel musküler distrofi, mental retardasyon, işitmede bozulma, fotosensitivite ve ultraviyole radyasyona bağlı oksidatif hasara duyarlılık, bağılıklık hücre fonksiyonlarında bozulma, insülin duyarlılığında artış gibi.

Bu hastaların bazlarında, reaktif oksijen türlerinin aracılık ettiği çok sayıda doku ve organ hasarı görülmektedir ve neoplazi, nörodejenerasyon ve erken yaşlanma gibi oksidatif hasarla bağlantılı diğer patolojilerin zamanla ortaya çıkabileceği düşünülebilir.

### Laboratuvar bulguları

Tipik laboratuvar bulguları yüksek T4, düşük T3, yüksek rT3 ve normal veya hafif yükselsmiş serum TSH'dir. Başka hormonal anormallikler saptanmamıştır ve gecikmiş büyümeye rağmen serum insülin benzeri büyümeye faktörü 1 (IGF-1) konsantrasyonları normaldir. Selenyum, selenoprotein P ve diğer selenoproteinlerin serum konsantrasyonları azalır.

## Tedavi

Biraklı bir tedavi mevcut değildir, ancak vaka raporlarından elde edilen çok sınırlı kanıtlara göre, birkaç müdahalenin (Liotironin, Büyüme Hormonu, E vitamini, Selenyum) ilgili anormalliklerin bazılarını düzelttiği görülmüştür.

**DIO1 gen mutasyonları** DIO1'deki heterozigot defektler yüksek serum rT3:T3 oranına neden olur. DIO1, T4'ün T3'e dönüşümünde rol oynayan tip 1 deiyodinazı kodlar.

## TEMD Önerileri

- Tiroid hormon direnci, hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtlarında azalma olarak tanımlanmaktadır. Çok kez kalıtsal bir hastalıktır.
- Tiroid hormon reseptörü beta geninin mutasyonu, tiroid hormon duyarlılığındaki azalmanın en sık sebebidir. Tüm vakaların %85'ini oluşturur.
- THD-beta'da, yüksek serum sT4 düzeyleri ve normal/hafif yüksek TSH ile karakterizedir. Ölçüldüğü takdirde sT3, rT3 ve serum tiroglobulin seviyeleri de genellikle yüksektir.
- Tanıda karşılaşılan en önemli zorluk benzer laboratuvar bulgularını (Yüksek TSH, sT4,sT3) veren diğer nedenlerin dışlanmasıdır. Otozomal dominant kaltım nedeniyle ailede THD-beta öyküsü varsa tanı için oldukça yardımcıdır.
- Ayrıntılı incelemelere geçilmeden önce laboratuvar interferansını dışlamak için öncelikle tercihan başka bir laboratuvara testleri ikinci bir defa belki üçüncü bir defa tekrarlamak faydalı olabilir.
- Heterofil antikor bakılması uygundur.
- Alfa-subunit/TSH molar oranı  $>3.2$  olmasının TSHoma lehine olduğu kabul edilir. Ancak bu testin yaygın olarak bulunabilir olmaması kullanımını sınırlamaktadır.
- Dinamik testler de TSHoma ayırmayı kullanılabılır. Tiroid hormon direnci olan hastalarda T3 verilmesini takiben serum TSH baskınlanır iken, TRH stimülasyon testine normal veya abartılı cevap vardır. Oysa otonom tümörlerden TSH sekresyonu bu testlere cevapsızdır.
- Tiroid hormon direnci sendromlarının kesin bir tedavisi yoktur. Fazla tiroid hormon seviyelerinin etkileri mevcut direnç nedeniyle dengelendiğinde pek çok kişi asemptomatiktir ve bunlar için tedavi gerekli değildir.
- Olguların yarısından fazlasında sinüzal taşikardi bulunmaktadır. Eğer taşikardi egzersiz intoleransı yaratıyorsa, selektif  $\beta$ -bloker (atenolol) tedavisi başlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. Am J Hum Genet 2004; 74:168.
2. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. J Pediatr 2003; 143:296.
3. Vela A, Pérez-Nanclares G, Ríos I, et al. Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience. J Endocrinol Invest 2019; 42:941.
4. Dumitrescu AM, Korwutthikhulangsri M, Refetoff S. Impaired sensitivity to thyroid hormone: defects of transport, metabolism, and action. In: Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 11th ed, Braverman LE, Cooper DS, Kopp PA (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2021. p.868.
5. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74:49.
6. Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TRbeta can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5572.

7. Weiss RE, Marcocci C, Bruno-Bossio G, Refetoff S. Multiple genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:257.
8. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3609.
9. Flamant F, Samarat J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:85.
10. Wikström L, Johansson C, Saltó C, et al. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1. *EMBO J* 1998; 17:455.
11. Weiss RE, Murata Y, Cua K, et al. Thyroid hormone action on liver, heart, and energy expenditure in thyroid hormone receptor beta-deficient mice. *Endocrinology* 1998; 139:4945.
12. Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, et al. Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021; 82:167.
13. Okosieme OE, Usman D, Taylor PN, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients in Wales, UK with resistance to thyroid hormone  $\beta$  (RTH $\beta$ ): a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11:657.
14. Persani L, Borgato S, Romoli R, et al. Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2486.
15. Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3246.
16. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:572.
17. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14:348.
18. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; 4:225.
19. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, et al. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3189.
20. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997.
21. Rogge B, Heldmann M, Chatterjee K, et al. Changes in brain structure in subjects with resistance to thyroid hormone due to THRB mutations. *Thyroid Res* 2023; 16:34.
22. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004; 14:71.
23. Anselmo J, Cao D, Garrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691.
24. Srichomkwun P, Anselmo J, Liao XH, et al. Fetal Exposure to High Maternal Thyroid Hormone Levels Causes Central Resistance to Thyroid Hormone in Adult Humans and Mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:3234.
25. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29:647.
26. Barca-Mayo O, Liao XH, Alonso M, et al. Thyroid hormone receptor  $\alpha$  and regulation of type 3 deiodinase. *Mol Endocrinol* 2011; 25:575.
27. Furman AE, Dumitrescu AM, Refetoff S, Weiss RE. Early Diagnosis and Treatment of an Infant with a Novel Thyroid Hormone Receptor  $\alpha$  Gene (pC380SfsX9) Mutation. *Thyroid* 2021; 31:1003.
28. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:279.
29. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone and other defects in thyroid hormone action. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023
30. Refetoff S, Dumitrescu A. Genetic defects in thyroid hormone transport and metabolism. In: UpToDate, 2024
31. Tiroid Hormon Direnci (Bozulmuş Tiroid Hormon Duyarlılığı), TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2023; Bölüm 19/ S 241-251.

## TİROİDİTLER

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden bir grup hastalıktır. Farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Tiroiditlerin klasifikasyonu, semptomların başlangıcına, etyolojiye ve klinik duruma göre farklılık göstermektedir. Tiroiditler ağrı varlığına göre (ağrılı, ağrısız), başlangıç hızına göre (akut, subakut veya kronik) ya da etyolojilerine göre farklı sınıflandırılmaktadır.

### Etyoloji

Tiroiditlerin etyolojisinde otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit veya ağrısız tiroidit), viral enfeksiyonlar (ağrılı subakut tiroidit ya da süpüratif tiroidit), ilaçlar (amiodaron, lityum, interferonlar, interlökin-2, "check-point" inhibitörleri) ve fibrozis (Riedel tiroiditi) yer almaktadır.

Klinik özellikleri ve başlangıç hızına göre tiroiditler şu şekilde sınıflanmaktadır;

- a- Akut tiroidit
- b- Subakut tiroidit
- c- Sessiz tiroidit (ağrısız,postpartum)
- d- Kronik tiroidit (Hashimoto)
- e- Riedel tiroidit (Ig G4 aracılı)
- f- Diğer tiroiditler

#### a. Akut tiroidit

Enfeksiöz, akut süpüratif tiroidit olarak da tanımlanır. Gram-pozitif ya da gram-negatif organizmaların sebep olduğu tiroid iltihabıdır. Akut veya kronik olabilir. Özellikle immün yetmezlikli bireylerde hematojen yayılım ile ya da priform sinüsten tiroide fistülizasyon yolu ile apse foramsiyonu görülebilir. Süpüratif tiroiditin en yaygın sebebi priform sinüsten fistülizasyondur ve çoğunlukla çocuklarda görülür. En sık sebep olan organizmalar stafilocoklar ve streptokoklardır. Bununla beraber özellikle immün yetmezlikli bireylerde daha çok kronik seyreden, mikobakteri, mantar ve pnömosistis karını kaynaklı tiroid enfeksiyonları da görülebilir.

Akut enfeksiöz tiroiditlerde tiroid loblarında özellikle tek taraflı, ani başlangıçlı ağrı, hassasiyet, ısı artışı ile ateş, titreme ve bölgesel lenfadenopati gibi enfeksiyon belirtileri görülür. Genellikle tek tarafta fluktuasyon gösteren bir kitle saptanır.

Tiroid fonksiyonları çoğunlukla normaldir ancak bazen destrüksiyona sekonder tirotoksikoz gelişebilir.

Boyunда ani başlayan ağrı, hassasiyet ve tek taraflı tiroid kitlesi akut tiroidit dışında nodül içine kanamalarda ve subakut tiroiditte de karımıza çıkabilir.

Subakut tiroiditte; vücut sıcaklığında artış, tirotoksikoz kliniği, tiroid lojunda ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Tiroid ultrasonografisi akut ve subakut tiroidit ayrılmada yardımcı olur. Subakut tiroidit ultrasonografide diffüz heterojenite ve kan akımında azalma görülürken, süpüratif tiroiditte apse mevcuttur. Ayrıca akut tiroiditlerde tiroid bezi çoğunlukla tek taraflı etkilenirken, kronik tiroid enfeksiyonlarında tutulum bilateraldır ve ağrı çok daha hafifdir.

Apsenin aspire edilmesi, hem tanının hem de tedavinin bir parçasıdır. Aspirasyon materyalinin analizi ve kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hızlı tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Tedavide antibiyotiklerin parenteral uygulanması tercih edilmelidir. Kültür sonuçları gelene kadar geniş spektrumlu ve özellikle stafilokoklara etkili antibiyotiklerle tedaviye başlanmalıdır. Aspirasyona ve sistemik antibiyotik tedavisine rağmen, yanıt alınamayan olgularda cerrahi drenaj ve kitlenin eksizyonu düşünülmelidir.

### b. Subakut tiroidit (SAT)

Subakut tiroidit için granüloomatöz tiroidit, dev hücreli ya da De Quervain tiroiditi gibi isimlerde kullanılır. Ağrılı tiroid bezi hastalıklarının en sık nedenidir. İyileşmesi bazen haftalar bazen ise ayları bulabilen tiroid bezi inflamasyonudur. Genellikle tiroid bezinin tamamı tutulur ve tekrarlama eğilimindedir.

Viral enfeksiyonlar ve/veya postviral inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkar. Hastalarda çoğunlukla tiroidit bulgularının ortaya çıkışından 2-8 hafta önce geçirilmiş bir viral üst solunum yolu hikayesi vardır. SAT gelişiminde tiroid otoimmünitesinin birincil rolü bulunmamaktadır, ancak SATlı hastaların yaklaşık %72 sinde ve özellikle ailesel olgularda HLA-B35 pozitifliği hastalığın genetik yönünü güçlendirmektedir. Hücresel immünite ile sitotoksik T-hücreleri aktive olmakta ve tiroid follikül hücrelerine hasar vermektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, SATlı bireylerde HLA-B35 dışında, HLA-B\*18:01, DRB1\*01 ve HLA-C\*04:01 yüksek oranda pozitif olduğu görülmüştür.

SAT'a neden olan viral ajanlar arasında; influenza, kızamık, H1N1, coxsackie, Epstein-Barr, adenovirus ve kabakulak virüsü yer almaktadır. Son zamanlarda pandemiye sebep olan SARS-CoV-2/COVID 19 enfeksiyonu sonrası da SAT geliştiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası ilk SAT vakası 2020 yılında İtalya'dan rapor edilmiştir. İnaktive SARS-CoV-2 aşısı (Corona vax) sonrası gelişen 3 SAT vakası da ülkemizden yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Etken viral ajanlar virus, doku kültürleri ya da serum antikor titresi tayini ile saptanabilmektedir.

Olgularda halsizlik, yorgunluk, miyalji, artralji, hafif-orta derecede vücut sıcaklığında artış, grip benzeri bulgular görülebilir. Hastalık şiddeti 3-4 günde pik seviyeye ulaşırken, 1 hafta içinde hafiflemesi beklenir. Ancak genel olarak bu seyir birkaç haftaya kadar uzayıp değişen şiddetlerde 3-6 ay boyunca devam edebilir.

Tiroid bezi üzerinde şiddetli ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Ağrı kulağa ve çeneye yayılmakta, yutkunma ve esneme ile artmaktadır. Ağrı bir lobda başlayıp diğer loba geçebilir. Bunun yanında

ağrısız yada minimal ağrı ile seyreden atipik SAT formları da görülebilinir. SAT olgularında tiroid bezi boyutları artmıştır. Palpasyonla tiroid bezi ağrılı, hassas ve serttir. Ağrı öncelikle bir loba lokalizedir ancak günler içinde diğer loba geçebilir. Hastaların neredeyse yarısı ilk haftalarda taşikardi, tremor, terleme, sinirlilik, sıcak intoleransı gibi tirotoksikoz semptomları gösterebilir. Hastalığın klinik seyri tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklindedir. İnflamasyonun akut döneminde hasarlanmış tiroid bezinden dolaşma geçen tiroid hormonları geçici tirotoksikoz oluşturur. Bu dönem yaklaşık 3-6 hafta sürebilir. Bu dönemi 1-3 hafta süren asemptomatik faz takip eder.

Yaklaşık %625 olguda geçici hipotiroidi meydana gelirken, tiroid fonksiyonları çoğunlukla normale döner. Olguların %10 undan azında kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

Laboratuvar analizinde ılımlı lökositoz görülür, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP belirgin yüksektir, sedimentasyon >100 mm/saattir. Anamnez ve muayeneyenin ardından ESR yüksekliği, yüksek serum sT4,sT3 (T3:T4<20), düşük RAIU, negatif ya da hafif titrede pozitif tiroid otoantikorları varlığı SAT tanısında yardımcıdır. Tiroglobulin seviyesi genelde yüksektir ancak tanı için gerekmemektedir. Anemi ve hiperglobulinemi olabilir. Tirotoksik dönemde RAIU azalmış, tipik olarak %1-3 ten düşüktür. Klinik ve laboratuvar bulguları tipik olduğunda tanıda sintigrafi ya da RAIU şart değildir. Ultrasonografik görünüm tipiktir. Bezin inflamasyon- dan etkilenen bölgelerinde lokalize veya jeneralize hipoekojen, heterojen alanlar mevcut olup, bu bölgelerde parankim hemen hemen hiç kanlanmaz. İnflamasyon bölgelerinde nodüler görünüm izlenebilir. Elastografi ile değerlendirildiğinde SAT alanı normal tiroid glandından daha serttir. Hastalığın iyileşme döneminde bez tekrar izoekoik hale gelmekte ve vaskülerite normale dönmektedir.

Ayırıcı tanıda; akut süpüratif tiroiditler gözönünde bulundurulmalıdır. Akut süpüratif tiroiditlerde beze komşu alanlarda ciddi inflamatuvar reaksiyon mevcuttur. Genel durumu bozan, 38-40°C ateş yüksekliği vardır. Tiroid fonksiyonları ve RAIU seviyesi korunmuştur. Ultrasonografide kistik alanlarla, apse formasyonu görülür. Lökositoz ve ateş akut süpüratif tiroiditde, SAT'e göre çok daha yüksektir

Tiroid nodüllerinde, nodül içine kanama olması durumunda da ağrı olabilir, nodül boyutu büyür, ultrasonografik bulgular ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Tiroid kanserinin veya meme, akciğer, rektum gibi tiroid dışı organ kanserlerinin diffüz tiroid infiltrasyonu "psödotiroidit" olarak tanımlanan nadir bir tabloya yol açabilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları SAT ile karışabilir. Bu nedenle her hastada dikkatle sistemik muayene yapılmalı ve şüpheli olgularda Tiroid İİAB uygulanmalıdır. Anaplastik tiroid karsinomu, tiroid bezinde ani büyümeye ve ağrıya neden olabilir. Tiroid fonksiyonlarında ve inflamatuvar belirteçlerde değişiklik beklenmez. Sitopatolojik incelemede malign, iğsi veya belirgin pleomorfizm gösteren epiteloid hücreler, atipik mitoz, nükleer atipi görülmektedir.

SAT olgularının bir kısmında semptomlar tedavi gerektirmeyecek kadar hafiftir ve tedavi gerektirmez. Hafif ya da iyileşmekte olan olgularda NSAİİ lar ve istirahat yeterli iken, birçok vakada semptomların kontrol altına alınabilmesi için yeterli doz ve sürede glikokortikoid tedavisi gerekmektedir. Bölünmüş dozlarda NSAİİ (ibuprofen 1200-3200 mg/gün) ile tedaviye başlanıp birkaç gün içinde yanıt alınamazsa oral prednizolona geçilebilir. Tedaviye genellikle günlük 40

mg prednizolon ile başlanması 1 haftanın sonunda dozun azaltılarak yaklaşık 6 haftalık bir periyotta kesilmesi önerilmektedir. Tedavide hedef, ağrı kontrolünü sağlayan en düşük idame dozun saptanması ve azaltılarak kesilmesidir.

Doz azaltılırken ağrının şiddetlenmesi durumunda doz bir önceki değerine artırılmalı ve bu dozda en az 2 hafta devam edilerek tekrar azaltılması denenmelidir. Hastaların yaklaşık %20 içinde steroid kesildikten sonra ağrı tekrarlamaktadır. Bu dönemde hasta tekrar fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmeli ve gerçekten nüks tespit edilirse medikal tedavi başlanmalıdır.

Tirotoksikoza bağlı çarpıntı, anksiyete ve tremor varlığında semptomların hafifletilmesi amacıyla beta-bloker tedavisi (propranolol 40-120 mg/gün, atenolol 25-50 mg/gün) verilir. Tirotoksikoz kısa sürelidir. İlerleyen süreçte gelişen hipotiroidi de kısa süreli olup hafiftir. Semptomatik ve  $TSH > 10 \text{ mU/L}$  olan olgularda 6-8 hafta süreyle, 50-100  $\mu\text{g}/\text{gün}$  levotiroksin verilebilir. Düşük de olsa kalıcı hipotiroidi ihtimaline karşı, ilaçın kesilmesinden sonra tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir.

### c. Sessiz (ağrısız) veya postpartum tiroidit

#### Ağrısız tiroidit

Sessiz tiroidit veya subakut lenfositik tiroidit olara kda isimlendirilir. Tirotoksikoz olgularının yaklaşık %1-5 inden sorumludur. Geçici tirotoksikoz ile karakterizedir, bazen hipotiroidi takip edebilir. Kronik otoimmün tiroidit (hashimoto) varyantı olarak kabul edilmektedir.

Ağrısız tiroidit, erkeklerde veya postpartum dönemde olmayan kadınlarda görülmektedir. Olgularda semptomlar 2 aydan daha kısa süredir mevcut olup, küçük diffüz guvatır saptanabilir. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Hashimoto tiroiditi ile patolojik benzerlikleri vardır, her ikisinde de serumda tiroid otoantikorları (anti-TPO ve anti-Tg) yüksektir ve birçoğunda tiroid otoimmün hastalık açısından aile öyküsü mevcuttur. HLA DR3 haplotipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ağrısız tiroiditi tetikleyen faktörler arasında artmış iyot alımı, interferon alfa, interlökin-2, litium gibi ajanlar bulunmaktadır.

Klinik bulgular tiroid fonksiyonlarının durumuna göre tirotoksikoz ya da hipotiroidiyi göstermektedir. Tirotoksikoz döneminde  $T4$  seviyesi  $T3$ 'e göre daha yüksek ve  $TSH$  baskılıdır. Serum Anti-TPO seviyeleri hastaların yaklaşık %50'sinde yüksektir ancak Hashimoto'da olduğu kadar yüksek seviyelerde değildir. Tirotoksikoz döneminde tiroidin radyoiyot 'uptake'leri düşüktür, %1'in altındadır. Tanı, klinik bulgular, laboratuar bulguları ve gerektiğinde tiroid sintigrafi ile konmaktadır.

Tiroid fonksiyon bozukluğu şiddetli olmaya genellikle geçici olduğu için çoğu hastada tedavi gerekmektedir. Tirotoksik fazda yakalandığında anti-tiroid tedavi ya da hipotiroidi fazında yakalandığında tiroid hormon tedavisi verilmemelidir. Kendi kendisini sınırlayan bir hastalıktır. Tirotoksikoz semptomlarının belirgin olduğu hastalarda beta bloker başlanabilir.

4-8 haftalık aralarla tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir. Şiddetli hipotiroidi semptomları varlığında olguya özel olmak üzere, levotiroksin 50-100 mcg/gün dozunda başlanabilir. Genellikle hipotiroidi kalıcı olmayıp ilaç 3-6 ay içinde kesilmektedir.

Hastalarda kronik otoimmün tiroidit gelişebileceğinden, tiroid fonksiyonlarının periyodik takibi önerilmelidir. Hastaların %20-30'unda kalıcı hipotiroidi görülmektedir.

## Postpartum Tiroidit

Postpartum tiroidit klinik ve patolojik açıdan ağrısız tiroidite benzemektedir. Ancak postpartum tiroidit doğumdan sonraki ilk 1 yıl içinde tiroidin otoimmün hasarı ile ortaya çıkmaktadır. Gebeliklerin yaklaşık %8-10'unda görülebilmektedir. Hastalarda küçük guatr saptanır, göz bulguları yoktur, TPO ve Tg antikorları düşük titrede pozitif olabilir, RAIU düşüktür. Tedavi gerektirmeden 3-6 ayda tiroid fonksiyonlarının normale dönüğü bu tiroidit grubunda, %5 oranında kalıcı hipotiroidi gelişebilir. İlk trimesterde tiroid antikor pozitifliği olan vakalarda postpartum tiroidit gelişme riski %33-50'dir.

Tanıda öncelikle TSH düzeyine bakılmalıdır. Hastalığın erken döneminde tirotoksikoz fazında çarpıntı, halsizlik, sıcak intoleransı, irritabilite gibi şikayetler olup bu dönemde 2-3 ayda düzelmektedir. Doğum sonrasında, diğer otoimmün tiroid disfonksiyonları da gözlenebilir. Graves hastalığından ayırt etmek için TSH reseptör antikoru bakılmalıdır. TSH reseptör antikoru negatifliği ile beraber tiroid sintigrafisinde görüntü olmaması Graves hastalığından ayırmaktadır. Ancak laktasyon olduğu için ayırıcı tanıda gerekmedikçe tiroid sintigrafisi yapılmamalıdır. Graves hastalığında guatr daha belirgindir ve orbitopati vardır. T3/T4 oranı Graves hastalığında > 20 dir. USG de heterojenite varlığı ve doppler ultrasonografide artmış kan akımı Graves hastalığını düşündürmektedir.

Hipotiroidi fazında kuru cilt, halsizlik, yorgunluk, üşüme, unutkanlık, uyku isteği gibi şikayetler görülebilir. TSH ve anti-TPO yüksekliği saptanabilir. TSH seviyesi ve otoantikor titresi ne kadar yüksek ise kalıcı hipotiroidi gelişme riski o kadar fazladır. Ayrıca; multiparite, yaş, USG de orta-ileri hipoekojen, heterojen parankim yapısı, yüksek doz tiroid hormon ihtiyacı ( $>50-75 \mu\text{g}/\text{gün}$ ) kalıcı hipotiroidi riskini artıran diğer faktörlerdir. Tedavide tirotoksikoz semptomları döneminde  $\beta$ -bloker ajanlar özellikle laktasyon döneminde kullanılabilir için propranolol önerilmektedir. Kalıcı hipotiroidi gelişirse tiroid hormon replasman tedavisi verilir.

## Otoimmün Tiroidit

Otoimmün tiroidit, Hashimoto tiroiditi ya da kronik lenfositik tiroidit olarak adlandırılmaktadır. Hashimoto tiroiditi iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin de en sık sebebidir. İlk defa 1912 yılında Dr. Hakura Hashimoto tarafından tanımlanmıştır.

Hashimoto tiroiditi; genetik faktör zemininde çevresel faktörlerle tetiklenen otoimmün bir hastalıdır. Genetik çalışmalarında Hashimoto tiroiditi ile sitotoksik T hücre antijen-4, protein tirozin fosfataz-22 geni ve zinc-finger geni, Tg gen farklılıklarını arasında ilişki saptanmıştır.

Genetik yatkınlık dışında viral enfeksiyonlar, tiroid antikor gelişimini artıran ilaçlar “amiodaron, alfa interferon, interlökin 2”, selenyum eksikliği, sigara, metaller ve kronik hepatit C gibi enfeksiyonlar da otoimmün tiroidit etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Uzun süreli iyot maruziyeti, Tg’ın iyodinasyonunu artırarak antijenitesini artırmakta ve genetik eğilimi olan bireylerde, otoimmünitenin tetiklenmesine yol açmaktadır. Diyette iyot maruziyetinin artması ile, tiroid peroksidaza karşı oluşan antikor düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Çoğunlukla ailede Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı veya guatr öyküsü vardır.

Viral enfeksiyonlar en güçlü sekonder nedenler arasındadır. Tiroid proteinleri ile viral yapılar arasındaki benzerlik, çapraz reaksiyon gösteren antikor oluşumuna yol açmaktadır. Oluşan bu antikorların kompleman bağlayıcı ve sitotoksik etkileri vardır. Genel populasyonun yaklaşık %10 kadardında da bu antikorlar yüksek titrede pozitif saptanabilir. Anti-tiroid peroksidaz antikorları Hashimoto hastalarının %90’ında, anti-tirotoglobulin antikorları %2-50’sinde pozitif olup, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitese ile tirositlerin ölümüne yol açmaktadır..

Genç ve orta yaşı kadınlarda daha sık görülmekte olup yaşla birlikte prevalans artmaktadır. Bununla beraber çocukluk çağında dahil, her yaşta görülebilir. Yıllık insidansı, binde 0.3-1.5’tir. Kadın-erkek oranı 7/1’dır. Birçoğunun tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, ilerleyen dönemlerde aşırı hipotiroidiye dönme riskleri bulunmaktadır. Yavaş gelişen hipotiroidi (yıllık hastaların %4-5’inde), tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümeye ve/veya otoimmüniteye bağlı atrofisiyle karakterizedir. Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup bezin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid follikülerler oluşur. Folliküler zamanla hücre membran hasarına yol açarak tiroid bezinde atrofi meydana getirir. Olgularda, lenfositik infiltrasyon ve serum tiroid otoantikorlarının (anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tirotoglobulin (anti-Tg) yüksekliği saptanır. Hashimotonun patolojik lezyonu hem tiroid hücresinin kendisini hem de folikül etrafındaki interstisyumu etkilemektedir. Bununla birlikte, farklı hashimoto formlarında patolojik lezyonların hem belirleyici hem de birbirlerinden farklı özellikler taşıdığı gösterilmiştir.

Hastaların çoğunda Anti-Tg ve Anti-TPO antikorları yüksek titrede pozitiftir. Ayrıca %10 olgu da TSH reseptör antikoru pozitifliği de görülebilmektedir. Anti-Tg antikorları hemaglutinasyon metodu, Anti-TPO antikorları ise bu metoda ilaveten immünofloresans, kompleman fiksasyon ve enzim-bağılı immünsorbent yöntemi (ELISA) ile ölçülülmektedir. Anti-TPO oldukça iyi bir serolojik belirteçtiğ sağılıklı olgularda pozitif olma olasılığı Anti-Tg’ye göre daha az sıklıkla pozitiftir. Bu nedenleki ki Anti-Tg’nin sensitivite ve spesifitesi Anti-TPO ya göre daha düşüktür. Hastalığın erken dönemlerinde Anti-TPO hafif yüksek, Anti-Tg belirgin olarak yüksek saptanabilir. İlerleyen dönemlerde, Anti-Tg giderek azalıp kaybolurken Anti-TPO uzun yıllar pozitif kalabilmektedir.

Hashimoto tiroiditi, genellikle ağrısız guatr ile kendini göstersede, guatr olmayan hatta tiroid bezinin atrofik olduğu vakalar mevcuttur. Hashimoto tiroiditinin atrofik formunda HLA-DR3, guatr ile seyreden formunda HLA-DR5 ilişkisi tespit edilmiştir. Patogenezde hem hücresel hem de hümoral免疫 rol oynamaktadır. Yoğun lenfositik infiltrasyon tiroid yapısını bozmaktadır. Lenfositlerden salgılanan sitokinler tiroid hücre apoptozisine yol açmaktadır. Hashimoto tiroiditinin atrofik formunda tiroid uyarımını bloke eden antikorlar (TSBAb) sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta tiroid hormon sentezi ve iyodun organik bağlanması bozulmakta, iyodoproteinlerin salınımı artmaktadır.

Hashimoto tiroiditi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. En sık kronik atrofik gastrit (%2.8), vitiligo (%2.7) ve romatoid artrit (%2.4) ile birlikte görülmektedir. Bunun dışında vitiligo, adrenokortikal yetmezlik, hipoparatiroidi, romatoid artrit, diabetes mellitus, alopesi, sjögren sendromu hipogonadizm, miyastenia gravis, primer biliyer siroz gibi hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Hashimoto tiroiditi, genellikle asemptomatik seyreden. Bazı olgular hipotiroidi ya da büyüyen tiroid bezi ile kendisini gösterebilmektedir. Boyunda şişlik nedeniyle doktora başvuran olgular olduğu gibi, başka bir nedenle yapılan muayenede tesadüfen guatr saptanan olgular mevcuttur. Tiroid bezi genellikle diffüz büyümüşür, fizik muayenede sert, irregüler ve ağrısız guatr vardır. Tiroid bezi normalin 2-4 katı büyülüğüne ulaşabilmektedir. Fibröz evrede tiroid bezi lobüle yapıdadır. İlerleyen dönemlerde fibröz doku kaybolup, doku atrofiye olmaktadır. Bu evrede çoğunlukla tiroid hormon replasmanı gerekmektedir. Ig G4 ilişkili formlar erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu olgularda antikor seviyeleri daha yüksek olup hızlı ve agresif bir ilerleme göstermektedir. Hashimoto tiroiditinin, lenfoma gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditinde asimetrik bez büyümesi, ağrı, hassasiyet, ses kısıklığı, lenf nodu gelişimi durumunda, tiroid lenfoması mutlaka akla getirilmelidir. Hashimoto ile papiller tiroid kanseri arasında ilişki olduğunu söyleyen yayınlar bulunsada, tersini savunan yaynlarda mevcuttur.

Tanı anında olguların %75'i ötiroiddir, %25'i subklinik ya da aşık hipotiroidi semptom ve bulguları göstermektedir ve ilerleyen dönemlerde hipotiroidi gelişmektedir. Yılda yaklaşık olarak %3-5 oranında subklinik hipotiroididen aşık hipotiroidiye geçiş vardır. Başlangıçta TSH ve antikor seviyesi ne kadar yüksekse aşık hipotiroidi gelişme riski o kadar fazladır. Normal TSH ve otoantikor varlığında, tiroid fonksiyonları 6-12 aylık aralarla takip edilmelidir. Ultrasonografide yaygın fibröz bantlar, tiroid mimarisini bozmakta ve lobüler görünüm oluşturmaktadır. Ortaya çıkan bu yapılar psödonodül (yalancı nodül) olarak adlandırılmaktadır.

Haşitoksikoz; Hashimoto tiroiditi ile birlikte tirotoksikozun görülmesidir. Nadiren hastalığın başlangıcında stimüle eden TSHRAb sebebiyle hipertiroidi (RAIU yüksek), sonrasında ise tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ile haraplanması nedeniyle hipotiroidi gelişir.

Hashimoto tiroiditi olan gebelerde, gebeliğin immünsupresif etkisinden dolayı antikor düzeyleri genellikle düşer, hastalık remisyona girer, hipotiroidi ve guatr düzenebilir. Postpartum dönemde ise antikor düzeyleri artarak tekrar hipotiroidi gelişebilir. Maternal antikorların plasentayı geçerek, fetal ve neonatal hipotiroidiye neden olduğu gösterilmiştir. Antikor pozitifliği olan kadınlarda, düşük riski çok daha yüksektir. Selenyum takviyesinin, otoantikor seviyelerini düşürdüğü bazı yaynlarda gösterilmiştir ancak hipotiroidiyi engellediğine dair yeterli veri yoktur, bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir.

## Riedel Tiroiditi

İlk kez 1896'da Riedel'in tanımladığı, kronik sklerozan tiroidit olarak da adlandırılan Riedel tiroiditi, en nadir görülen tiroidit formudur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, otoimmün bir süreç eşlik etmekte ve Ig G4 ilişkili hastalıklar arasında yer almaktadır. Tiroid glandının yaygın fibrozisi ile birlikte makrofaj ve eozinofil infiltrasyonu görülür. Primer olarak fibrozisle giden bir hastalıktır ve bu olguların çoğunda mediastinal ya da retroperitoneal fibroziste mevcuttur. Bu

hastalık grubunda fibrozise eşlik eden IgG4 pozitif plazma hücresi ve küçük lenfositlerden oluşan lenfoplazmositik doku infiltrasyonu ve serumda artmış Ig G4 düzeyleri bulunmaktadır. Fibrozis sonucu tiroid, çevre dokulara, kaslara ve trakeaya yapışıklık gösterir.

Kadınlarda daha sık saptanmakta genellikle orta ve ileri yaşta kadınlarda görülmektedir. Tiroid bezi genellikle asimetrik büyümüş ve ileri derecede serttir. Bası sonucu dispne, disfaji, ses kısıklığı, stridor ortaya çıkabilir. Hastalık yıllarca stabil kalabilir. Tanıda TİİAB değil kalınigne veya açık biyopsi yardımcı olmaktadır. Hastalar vücutundan diğer bölgelerinde (mediastinum, retoperitoneal bölge) olabilecek sistemik fibrozis, özellikle Ig G4 ilişkili diğer hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Tiroid fonksiyonları genellikle normaldir, olguların üçte birinde hipotiroidi gözlenir, Anti-TPO negatif ya da hafif düzeyde artmış, RAIU normal veya azalmıştır. ESR'da artış ve lökositoz yoktur. Olguların %67'sinde tiroid otoantikorları pozitiftir ancak Hashimoto tiroiditinde görüldeden daha düşük titrelerdedir. Fibroziste otoimmün bir etyolojinin rol aldığı düşünülmektedir. Dokudaki B ve T-hücrelerin artışı, bunu desteklemektedir.

Riedel tiroiditinin spesifik bir tedavisi yoktur. Hipotiroidi ile seyreden olgularda tiroid hormon replasmanı semptomları düzeltir ancak primer hastalığın seyrini değiştirmez. Kortikosteroid ve tamoksifen medikal tedavide en sık kullanılan ajanlardır. Bazı olgularda kortikosteroid tedavisine cevap alınmıştır, tedaviye ne kadar erken başlanırsa, tedavi yanıtının o kadar iyi olacağı düşünülmektedir.

Genellikle steroid dozu ampirik olup başlangıç dozu 100 mg/gün prednizon olarak önerilmektedir. Steroid tedavisine cevap alınamayan veya kesildikten sonra tekrarlayan olgularda tamoxifen tedavisi denenmelidir. Tamoxifenin, TGF betayı uyararak fibroblast üremesini durdurduğu bilinmektedir. Tedavide prednizolon ve tamoxifenin birlikte kullanılması da etkili bulunmuştur.

Bası semptomlarının giderilmesi ve nadiren maliyin hastalığın ekartasyonu için, cerrahi (genellikle istmus rezeksiyonu) gerekebilmektedir.

## **Diğer Tiroiditler**

### **Radyasyon tiroiditi**

Özellikle graves kaynaklı hipertiroidisi olan olgularda, nadiren de olsa radyoaktif iyot tedavisi sonrası, tiroid bezi üzerinde ağrı ve hassasiyet gelişebilmektedir. RAI tedavisinden 5-10 gün sonra, radyasyon hasarı, tiroid follikül hücre nekrozu ve inflamasyona sekonder ortaya çıkmaktadır. Genellikle birkaç gün içerisinde spontan düzelseme görülmektedir.

### **Palpasyon tiroiditi**

Tiroid bezinin fizik muayene esnasında şiddetli palpasyonu, emniyet kemeri, tiroid biyopsisi ya da boyun cerrahisi sırasında bezin aşırı manipulasyonu tiroid bezi üzerinde ağrı ve hassasiyete neden olabilir. Geçici ağrı, hassasiyet ve tirotoksikoz ile karakterizedir.

## İlaçlara bağlı tiroidit

### Amiodaron

Amiodaron, iyot içeriği yüksek olan bir antiaritmik ilaçtır. İyot içeriği %37'dir. Amiodaron birkaç şekilde tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu etki bireyin tiroid bezinin tedavi başlangıcındaki durumuna göre farklılık göstermektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda, Wolff-Chaikoff etkisinden kaçışta sorun olduğu için hipotiroidi gelişebilmektedir. Tedavi yaklaşımı standart hipotiroidi tedavisiyle aynı olup amiodaronun kesilmesi gerekmektedir.

Amiodarona bağlı tirotoksikoz da gelişebilmektedir. Tirotoksikozun 2 formu bulunmaktadır.

Tip 1 tirotoksikoz formunda, tiroid hormon sentezi artmıştır. Özellikle multinodüler guvatır olan olgularda, amiodarondan gelen fazla iyot sonucunda tiroid hormon sentezi için fazla miktarında materyal ortaya çıkmakta ve Tip 1 tirotoksikoz gelişmektedir. Tip 2 tirotoksikozda ise artmış hormon sentezi değil destrüktif tiroidit sonucu artmış T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> salınımı mevcuttur. Nodül dışı tiroid hastalığı olan bireylerde amiodaron tiroid folikül epitel hücrelerine direk toksik etki göstermeyece ve yıkım oluşturmaktadır. Tip 1'de tedavide tiyonamidler tercih edilirken, tip 2'de prednizon 40-60 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Hipertiroidi tespit edilen olgularda amiodaron tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Amiodaron başlanmadan önce tiroid fonksiyonları bakılmalıdır. Tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilmese dahi, 3-4 aylık periyotlarla takip edilmelidir. Amiodaron kesildikten sonra da tiroid disfonksiyonu gelişebileceği unutulmamalı, en azından yılda bir kez tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir.

### Lityum

Lityum, intratiroidal iyot miktarını artırarak, iyodotirozin rezidülerinin birleşimini engellemekte, T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> salınımını inhibe etmektedir. Lityum kullanımının en önemli yan etkisi guvatır ve hipotiroidiye yol açmasıdır. Guatr %40-50, hipotiroidi %20-30 olguda görülmektedir. Tedavi sırasında tiroid fonksiyon bozukluğu sıklıkla görülebildiğinden, tedavi öncesinde mutlaka tiroid fizik muayenesi ile serum TSH ve anti-TPO ölçümü yapılmalıdır. Başlangıçta tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmasa dahi, tedavi süresince 6-12 ayda bir periyodik olarak tiroid fonksiyonları bakılmalıdır. Tiroid disfonksiyonu saptanırsa tedavi edilmelidir, lityum tedavisinin kesilmesi genel olarak gerekmektedir.

### İnterlökin-2

Lösemi ve bazı metastatik kanser türlerinde, İnterlökin-2, diğer sitokin ve antikanser ilaçlar kombine kullanılmaktadır. Birçok çalışma, olguların yaklaşık %2'sinde ağrısız tiroiditi taklit eden kliniğin ortaya çıktığını göstermiştir.

### İnterferon alfa

En sık görülen tiroid anormalliği, klinik hastalık olmadan de novo antitiroid antikor gelişimidir (%5-15). Yaklaşık %5-10 olguda ağrısız tiroidit, hashimoto tiroiditi veya graves hastalığı gelişebilmektedir. Bu değişiklikler tedavinin başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkmakta ancak tedavi süresince devam edebilmektedir. Tedavi öncesi yüksek tiroid antikor titresi olanlarda tiroid disfonksiyonu gelişme olasılığı daha yüksektir.

## Tirozin kinaz inhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri, renal hücreli kanser, diferansiyel ve medüller tiroid kanseri gibi birçok kanser türünde tedavide kullanılmaktadır. Tiroid gland intakt, ötiroid olgularda yaklaşık %50-70 oranında hipotiroidi gelişebilmektedir. Özellikle sunitinib tedavisi sırasında sıkça görülmektedir. Destruktif tiroidite sekonder hipertiroidi olgularında görülmektedir.

## “Check point” inhibitörleri

İmmünolojik “check point” inhibitörleri ileri evre melanoma ve birçok malignitede kullanılmaktadır. Bu ajanlar bir çok endokrinopati ile ilişkilidir, sıkılıkla hipofizit ve destruktif tiroidite yol açmaktadır.

### TEMĐ Önerileri

- Boyunda ani başlangıçlı ağrı, hassasiyet ve tek taraflı tiroid kitlesi akut tiroidit, nodül içine kanamalarda ve subakut tiroiditte görülebilir.
- Süpüratif tiroidit tedavisinde; öncelikle aspirasyon ve sistemik antibiyotik tedavisi, yanıt alınamayan olgularda cerrahi drenaj ve kitlenin eksizyonu düşünülmelidir.
- Subakut tiroidit klinik ve laboratuvar bulguların tipik olması nedeni ile tanı için sintigrafi ve/veya RAIU ölçümleri genellikle gerekmemektedir.
- Hafif ya da iyileşmekte olan SAT olgularında NSAİİ lar ve istirahat yeterli iken birçok vakada glikokortikoid tedavisi gerekmektedir. Glikokortikoid dozu 6 haftada azaltılarak kesilmelidir.
- Doz azaltılırken ağrının şiddetlenmesi durumunda doz bir önceki değerine artırılmalı ve bu dozda en az 2 hafta devam edilerek tekrar azaltılması denenmelidir. Olguların %20 sindе glikokortikoid kesildikten sonra ağrı tekrarlamakta, nüks saptanmaktadır.
- Postpartum tiroiditte tiroid fonksiyonları genellikle tedavi gerektirmeden normale dnsede %5-10 olguda kalıcı hipotiroidi gelişebilmektedir.
- Hashimoto tiroiditi, genellikle ağrısız guatr ile kendini gösterse de tiroid bezinin atrofik olduğu vakalar mevcuttur. Atrofik formunda HLA-DR3, guatr ile seyreden formunda HLA-DR5 ilişkisi tespit edilmiştir.
- Hashimoto tiroiditi olgularında yılda yaklaşık %3-5 oranında subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye geçiş saptanmıştır. Başlangıçta TSH ve antikor seviyesi ne kadar yüksekse aşikar hipotiroidi gelişme riski o kadar fazladır.
- Riedel tiroiditi, primer olarak fibrozisle giden bir hastalıktır ve olguların çoğunda mediastinal ya da retroperitoneal fibrozis mevcuttur.
- Amiodarona bağlı hipotiroidi gelişen olgularda, amiodaronun kesilmesi gerekmemektedir, standart hipotiroidi tedavisi gibi değerlendirilip yönetilmelidir.

## Kaynaklar

1. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61(4):1047-52.
2. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010; 20:247
3. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgro D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7) [PMC free article: PMC7314004] [PubMed: 32436948]
4. Maria M. Fariduddin; Gurdeep Singh. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348:2646.
6. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2):99-107.
7. Majety P, Hennessey JV, Feingold KR, et al. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.2022 Jul 25.
8. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:501.
9. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(8):454-60.
10. Atmaca H, Bayram F. Hashimoto dışı tiroiditler. *TKlin J Endocrin* 2004;2:49-53.
11. Ecemis GC, Colak R. Tiroiditler. *J Exp and Clin Med* 2012;29:321-327.
12. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:880.
13. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:334.
14. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Post-vaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):2600-2605. doi: 10.1210/clinem/dgab373.
15. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*2006;295(18):2164-7.
16. Gürsoy A, Erdoğan MF. 2. Baskı. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. Ankara: Pelikan Kitapevi; 2015.
17. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, Benvenega S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1125-1128.
18. Caturegli P; De Remigis A; Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:391-7.
19. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):474-82.
20. Lee YJ; Kim DW. Sonographic characteristics and interval changes of subacute thyroiditis. *J Ultrasound Med* 2016; 35:1653-9.
21. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A, Moczko J, Czarnywojtek A, Kaminski G, Sowinski J. The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:425-32.
22. Sato J, Uchida T, Komiya K, Goto H, Takeno K, Suzuki R, Honda A, Himuro M, Watada H. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. *Endocrine* 2017;55(1):209-214.
23. Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, Friedrich N, Robinson DM, Kindler S, Kraft M, John U, Hoffmann W. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4587-92.
24. Burman KD, Ross DS, Mulder JE. Overview of thyroiditis. Retrieved October 26, 2016, from <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis>.
25. Caturegli P, Remigis AD, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria Autoimmunity Reviews 2014;13: 391–397.



## TİROID VE İLAÇLAR

### Tanım

Günüzde kullanılan birçok ilaç tiroid fonksiyonlarına (TFT) etki edebilir. Bu ilaçların tiroid hormon homeostazisine etkileri geçici olsa da bu durum TFT'nin yorumunu güçlendirbilir. Bu etkileşimleri bilmek ve doğru tanımlamak uygun takip ve tedavi açısından esastır.

### İlaçların Tiroid Hormon Düzeylerine Etki Mekanizmaları

Farmakolojik ajanlar tiroid hormon homeostazisini beş farklı seviyede etkileyebilirler:

- Tiroid hormonu sentezini ya da sekresyonunu etkileyen ilaçlar
- Tiroid hormonlarının transportunu veya etkisini değiştiren ilaçlar
- Periferal tiroid hormon metabolizmasını ya da hücresel düzeyde tiroid hormon girişini etkileyen ilaçlar
- Tiroid hormonunun emilimini etkileyen ilaçlar
- İmmünlitede değişiklik meydana getirerek tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar

#### 1. Tiroid hormonu sentezini ya da sekresyonunu etkileyen ilaçlar

##### 1a. TSH konsantrasyonunu etkileyen ilaçlar

Hipofizden TSH sekresyonunu baskılayan en güçlü molekül tiroid hormonları veya analoglarıdır. Bazı ilaçlar proteine bağlanmayı inhibe ederek serbest tiroid hormon konsantrasyonunun artmasına, böylelikle de TSH'nın baskılanmasına sebep olur. Bunun tam tersi olarak bazı ilaçlar da tiroid hormon konsantrasyonlarının azalmasına, buna bağlı TSH sekresyonunun ve TRH'ya yanıtının artmasına neden olurlar.

##### Dopamin/dopamin agonistleri ve antagonistleri

Endojen dopamin, fizyolojik hipofiz bezinde bulunan D2 reseptörü aracılığıyla TSH sekresyonunu etkiler. Yoğun bakımda uygulanan dopamin infüzyonu, Parkinson ve prolaktinoma tedavisinde kullanılan L-DOPA, bromokriptin, kabergolin gibi dopamin agonistleri de benzer mekanizma ile TSH sekresyonunu inhibe eder. Bu etki hipotiroid hastalarda da görülebilir. Genellikle klinik olarak bir önemi yoktur ancak dopamin infüzyonu 1 mcg/kg/dk'dan daha fazla dozlarda uygulandığında kritik hastalıkta santral hipotiroidiye benzer bir laboratuar bulgusuna sebep olabilir, ötiroid hasta sendromundan ayırt etmek güçtür. Bazen de primer hipotiroidinin tanınmasını engelleyebilir.

**Tablo 23.1.** Farmakolojik ajanların tiroid fonksiyonu üzerine etkileri

Etki yeri ve ilaç	Test				Yorumlar
	Total T4	Serbest T4	Total T3	TSH	
<b>Hipotalamik-pitüiter aks</b>					
Dopamin	↓	↓	↓	↓	
Levodopa	N	N	N	↓	Normal bireylerde klinik hipotiroidizm görülmez
Glukokortikoidler	↓	↓	↓	↓	
Amfetaminler	↑	↑	↑	N ya da ↑	Klinik etkiler minördür
Metoklopromid	N	N	N	↑	TSH yüksekliği geçicidir
Oktreotid	N	N	N	↓	
<b>Tiroid hormonu sentezi/salinımı</b>					
Sulfonamidler, sulfonilüreler, PAS, fenilbütazon, aminoglutetimid, 6-merkaptopürin	↓	↓	↓	↑	Etkiler nadirdir, minördür ve genellikle alta yatan tiroid bozukluğu ile birliliktedir
Lityum karbonat	↓	↓	↓	↑	İyot ile birlikte sinerjistik etki
İyodürler	↓	↓	↓	↑	
Sunitinib	↓	↓	↓	↑	
<b>Hormonların proteine bağlanmasıında değişiklik</b>					
Östrojenler, perfenazin, Klofibrat, eroin, metadon	↑	N	↑	N	TBP konsantrasyonlarında artış; normal sT4, sT3
Androjenler, danazol, Glukokortikoidler, L-asparaginaz	↓	N	↓	N	TBP konsantrasyonlarında azalma; normal sT4 ve sT3
Fenitoïn	↓	↓	N	N	T4, T3'ün TBG'ye bağlanmalarını inhibe eder, metabolizma üzerine ek etkiler
Salsalat, salisilatlar, fenklofenak	↓	N		N	T4, T3'ün TBP'ye bağlanması inhibe eder
<b>Tiroid hormon metabolizmasında değişiklik</b>					
Propranolol, propiltiourasil, glukokortikoidler	N	N	↓	N	Periferal T4-T3 dönüsünü inhibe eder
İopanoik asit, amiodaron	↑	↑	↑	↓	D1 ve D2 deiyodinaz inhibitörleri ile intrapitüiter ve periferik T4-T3 dönüsünü inhibe eder
Fenitoïn	↓	↓	N	N	T4'ün hücresel alım ve kullanımını hızlandırır; klinik değişiklikler T4 ile tedavi edilen hipotiroidizmli hastalarda gözlenir
Fenobarbital	↓	↓		↑	Kullanımı hızlandırır; değişiklikler yalnızca T4 kullanan hastalarda dikkat çeker
Heparin	N	↑	N	N	T4'ün hücresel alımında azalma
İpodat	↑	↑	↓	↓	T4'ün hücresel alımında azalma
<b>Tiroid hormonunun gastrointestinal emilimini inhibe eder</b>					
Kolestiramin, kolestipol, ferröz sülfat, kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, sukralfat, proton pompa inhibitörleri	↓	↓	↓	↑	LT4'ten en az 4 saat sonra alınmalıdır

sT3: Serbest triyodotironin; sT4: Serbest tetriyodotironin; N: Normal; TBG: Tiroksin-bağlayıcı globulin;

TBP: Tiroid bağlayıcı protein; TSH: Tiroid- uyarıcı hormon; T3: Triyodotironin; T4: Tetriyodotironin.

Metoklopramid ise dopamin antagonistidir ve hem ötiroid hem de hipotiroid kişilerde TSH artmasına sebep olabilir. Dopamin ( $1 \text{ mcg/kg/dk'dan } \text{daha fazla}$ ): Kardiyoloji ve YB ünitelerinde yaygın olarak kullanılan vasopressor bir ilaçtır. TSH sekresyonunun santral inhibisyonuna neden olur, dolayısıyla dopamin alan bir hastada düşük TSH sıklıkla güvenilir değildir. Dopaminin TSH inhibisyon derecesi, santral hipotiroidiye yol açacak kadar yüksek değildir.

### **Somatostatin ve somatostatin analogları**

Somatostatin TSH sekresyonunun frekansını ve amplitüdünü azaltır. Bu etki  $>100 \text{ mcg/gün}$  uygulandığında ortaya çıkar, akut ve geçicidir. Uzun süreli kullanımda hipotiroidiye sebep olmaz.

### **Reksinoidler**

Reksinoidler nuklear hormon reseptörü olan retinoid X reseptörlerine (RXR'ler) bağlanır. RXR TSH beta subüni kodlayan genlerin transkripsiyonunu etkiler.

### **Antiepileptik ilaçlar**

Karbamazepin, oksarbazepin, valproik asit, fenitoin total ve serbest T4 konsantrasyonlarında düşüse sebep olurlar ama TSH normaldir.

Metformin hipotiroid diyabetiklerde TSH düşüşüne neden olabilir, ancak bu etki hipotiroidik olmayan diyabetiklerde gösterilememiştir.

## **Ib. Tiroid hormon sentez ve sekresyonu azaltan ilaçlar**

### **Antitiroidler (propiltiyourasil, metimazol ve karbimazol)**

Tiroid peroksidaz; tiroglobulin üzerindeki farklı tirozin kalıntılarının iyodinasyonunda ve iki iyodinize tirozinin birleşiminde rol alır. Bu ilaçlar TPO aktivitesini azaltarak tiroid hormon sentezini inhibe ederler.

Yüksek dozlarda PTU, T4'ü T3'e dönüştüren deiyodinaz 1 aktivitesini inhibe eder. Bu, şiddetli hipertiroidi veya tiroid fıtınmasını tedavi ederken bir avantaj olabilir ancak bu hastalarda T4'e kıyasla nispeten yüksek bir T3 sekresyonu olduğu için bu etkinin faydası sınırlıdır.

### **İyotlu kontrast maddeler**

### **İyonik inhibitörler**

İyot, Na+/I- simporter (NIS) aracılığıyla tiroid hücrelerine aktif olarak taşınır.

Perklorat ve tiyosiyanat iyodüre benzeyen hacimli anyonlardır ve taşıınma için iyot ile rekabet ederler.

Perklorat tiyosiyanattan çok daha güçlü bir inhibitördür. Organize olmayan intratiroidal iyotu hızla boşaltabilir ve iyotun hücreden folikül lümenine taşınmasını engelleyebilir. İyottan farklı olarak, foliküler hücrelerde organize edilemez veya tutulamaz.

Tiyosiyanat sigara dumanında, manyok ve Çin lahanası gibi turpgillerde bulunur. Bu pişmemiş sebzelerin fazla miktarda yenmesi, özellikle iyot eksikliği ortamında guatr ve hipotiroidizm gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

## Amiodaron

Günümüzde ventriküler aritmi, paroksismal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal "flutter" gibi aritmilerin tedavisinde ve aritmi ataklarının önlenmesinde sıkılıkla tercih edilen sınıf III antiaritmiktir.

Amiodaron benzofuranik türevi bir ilaç olup, yapısı tiroksine çok benzemektedir. Ağırlığının %37'sini iyot oluşturmaktadır. Her gün molekülün %10'u deiodinize olmaktadır. Yaklaşık 75 mg iyot bulunduran 200 mg'lık tabletin alınması sonrası günde 6 mg iyot dolaşımı salınmaktadır. Günlük önerilen iyot alımı 150-200 µg arasında olduğu göz önüne alındığında amiodaron tedavisi 50-100 kat daha fazla iyot salımına neden olmaktadır. Amiodaronun yarı ömrü  $52,6 \pm 23,7$  gün iken metaboliti olan desetilamiodaronun (DEA) yarı ömrü  $61,2 \pm 31,2$  gündür. Bu nedenle amiodaronun etkileri, kesildikten sonra aylarca devam etmektedir.

İlacın sahip olduğu yüksek iyot içeriği tiroid ve diğer dokular üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğundan kullanımını kısıtlamaktadır.

Amiodaron intrensek ve iyoda bağlı olarak iki farklı yol ile tiroid fonksiyonlarını etkiler

Amiodaron ile tedavi edilen hastaların %15-20'sinde amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT) veya hipotiroidi gelişmektedir. İyot yeterli bölgelerde amiodarona bağlı hipotiroidi sık görülürken, iyot yetersiz bölgelerde ABT daha siktir. Her iki tip tiroid disfonksiyonu da amiodaron tedavisinin erken veya geç döneminde ortaya çıkabilir. Normal tiroid dokusu zemininde gelişebilecekleri gibi nodüler guatr, otoimmun tiroidit veya latent Graves hastlığı zemininde de gelişebilirler.

### *Amiodaronun tiroid fonksiyon testleri üzerine etkileri*

Ötiroid olan hastaların çoğu ötiroid olarak kalır, ancak tüm hastalarda tiroid testleri erken ( $\leq 3$  ay) ve kronik dönemde ( $>3$  ay) bazı değişikliklere uğrar. Amiodarona bağlı iyot yükünün artması ile tiroid bezi duruma adapte olur, iyot organifikasyonu inhibe olur ve tiroid hormon yapımı azalır, T4 düzeylerinde geçici bir azalma görülür (Wolff-Chaikoff etkisi). Ayrıca intraselüler T4 transportunun ve pituiter D2 aktivitesinin inhibisyonu ve T3'ün hipofiz reseptörüne bağlanmasının inhibisyonu da olsa tiroid hormonlarının azalmasına katkıda bulunur. Tiroid hormon yapımının azalması erken dönemde serum TSH konsantrasyonunun artmasını en önemli sebebidir. Hemen sonrasında, çoğu kişi tiroidin iyot bağımlı baskınlamasından kurtulur (kaçış fenomeni), böylece amiodaronun deiyodinaz aktivitesi ve tiroid hormon reseptörü üzerine olan inhibitör etkisi ön plana çıkar.

Ötiroid kişilerde serum total T4 ve serbest T4 konsantrasyonu tedavinin ilk ayında %20-40 artar. Serum T3 konsantrasyonu ilk birkaç haftada %30 kadar azalır ve deiyodinaz enzim aktivitesinin artması ile *reverse T3*'de (rT3) %20 artış gözlenir. Serum TSH konsantrasyonu ise tedavi başladıkten çok kısa bir süre sonra hafif artış gösterir. Ama tedavi süresi 3 ayı geçtiğinde TSH konsantrasyonu normale döner, total T4, serbest T4 ve rT3 konsantrasyonları hafif yüksek-yüksek normal kalırken serum T3 konsantrasyonu düşük-normal düzeylerdedir.

**Tablo 23.2.** Amiodaronun tiroid üzerindeki etkileri

İntrinsik ilaç etkileri	İyodun induklediği etkiler
Hücre içeresine tiroid hormon girişinin engellenmesi	Altta yatan Hashimoto hastalığı olanlarda Wolff-Chaikoff etkiden kaçış mekanizmasının bozulması, hipotiroidizm gelişimi
Tip 1 ve Tip 2 5'de iyodinaz inhibisyonu Total ve serbest T4 ↑ rT3 ↑ T3 ↓ TSH ↑	İyoda bağlı tiroid otoimmünitenin tetiklenmesi, altta yatan tiroid hastalığının doğal seyrinin bozulması, hipotiroidizm gelişimi
T3'ün reseptörüne bağlanmasında azalma, tiroid hormon antagonizma ve muhtemel doku hipotiroidizmi	Altta yatan otonom tiroid nodülü veya latent Graves hastalığı varlığında hipertiroidizm gelişimi (Jod-Basedow etki)
Tiroid sitotoksikite Destruktif tiroidit (Tip 2 AIT)	

**Tablo 23.3.** Ötiroid bireylerde amiodaronun tiroid fonksiyonları üzerine etkisi

Hormon	Akut etki ( $\leq 3$ ay)	Kronik etki ( $> 3$ ay)
Total ve sT4	↑ %50	Bazale göre ↑ %20-40
sT3	↓ %15-20, düşük-normal seviyede kalır	↓ %20, düşük-normal seviyede kalır
TSH	↑ %20-50, geçici, sıklıkla <20 mU/L	Normalize olur

### Lityum

Psikiyatride duygusal bozuklukları tedavisinde kullanılan Lityum karbonat, pek çok farklı mekanizma ile tiroid hormon seviyelerini etkilemektedir. Tiroid hormonunun tiroid bezinden salgılanmasını inhibe eder, aynı zamanda iyot tutulması ve tirozin rezidülerinin birleşmesi üzerine etkileri vardır. Altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların %15-40'ında T4 konsantrasyonlarında düşme ve TSH konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Daha sık olarak subklinik hipotiroidiye sebep olurken %15 vakada hipotiroidi aşırıdır.

Lityuma bağlı hipotiroidi prevalansı %17.6, hipertiroidi prevalansı %1-1.7'dir. Lityum tedavisinden önce tiroid hormonları (sT3 ve sT4), TSH, anti-TPO, (gereken vakada anti-Tg) ölçülmelidir. Tiroid otoantikorları pozitif olan hastalarda lityuma bağlı hipotiroidinin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Başladıkten hemen sonra veya uzun yıllar sonra ortaya çıkabileceğinden düzenli olarak TFT takibi önerilir. Tedavi yaklaşımı klasik hipotiroidizm yaklaşımı ile aynıdır. Lityuma bağlı hipotiroidi gelişliğinde ilaçın kesilmesi gerekmektedir.

Lityum tedavisine bağlı daha nadir sessiz tiroidit, Graves hastalığı, hipertiroidi olmaksızın Graves orbitopati bildirilmiştir.

Lityumun tiroid hormon sekresyonunu inhibe edici etkisi ile ağır hipertiroidide veya anti tiroid ilaç alerjisi durumunda tiroid fıtınlarında adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Ayrıca radyoaktif iyodun intratiroidal konsantrasyonunu artırmak için Graves hastalığı ve tiroid kanser tedavisinde de kullanılabilir. Ancak terapötik doz aralığı çok dardır.

## 2. Tiroid hormonlarının transportunu veya etkisini değiştiren ilaçlar

Pek çok ilaç *in vitro* olarak yüksek dozlarda uygulandığında T4 ve T3 bağlanmasıını inhibe eder, ancak *in vivo* olarak bu etki görülmez.

Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonunun etkileyen ilaçlar paralel olarak total tiroid hormon konsantrasyonunu etkiler, ancak serbest hormon konsantrasyonları etkilenmez. Ötroid kişilerde TBG'deki değişikliklerin klinik bir önemi yoktur. Levotiroksin replasman tedavisi almaktan hipotiroid hastalarda TBG artışı olduğunda doz ihtiyacı da artar, aynı şekilde TBG de azalma olduğunda doz ihtiyacı da azalır.

### Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (salisilatlar, fenklofenak)

Salisilatlar T4 ve T3'ün TBG ve transtiretine bağlanmasıını inhibe ederek total T4 ve T3 konsantrasyonlarında azalmaya neden olur. Fenklofenak da T4'ün bağlanma noktalarından ayrılmasına neden olur.

### Furosemid

Furosemid T4'ün protein bağlanmasıını inhibe eder. Bu etki, oral yolla 100 mg/günden daha yüksek dozlarda kullanıldığından veya intravenöz yolla yüksek dozlarda kullanıldığından görülmektedir. Böbrek yetmezliği bu etkiye daha da artırır.

### Heparin ve yağ asitleri

Fraksiyonel ve fraksiyonel olmayan heparin nadir de olsa geçici olarak sT4 ve sT3 artmasına sebep olabilir. Bu artış, dolaşımında serbest yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak T4 ve T3'ün TBP'den ayrılmasına bağlıdır. Hafif olan bu artışlar takip ve tedavi gerektirmez. Mükemmelleştirilmesi heparin tedavisinden önce yapılmalıdır.

Heparin direkt olarak TBG'yi etkilemez, ancak *in vivo* olarak sT4'de geçici bir artışa neden olur. Bu etki, heparine bağlı lipoprotein lipaz aktivitesi ile trigliseritten non-esterifiye yağ asitlerinin ayrılmasına, non-esterifiye yağ asitlerinin de bağlanma proteinlerinden tiroid hormonunu ayırması ile ortaya çıkar ve serbest T4 fraksiyonunun artmasına neden olur. Düşük dozlarda heparin ve enoksaparin ile de bu etki görülebilir. Enoksaparin uygulamasından 10 saat sonra sT4 ölçümü ile bu etki en aza indirgenebilir. Ancak bu değişikliklerin çoğu kez klinik önemi yoktur, takip ve tedavi gerektirmez.

### Östrojen ve Selektif Östrojen Modülatörleri (SERM'ler): Tamoksifen, Raloksifen

Endojen veya ekzojen olarak artan östrojen serum TBG konsantrasyonlarında artış, TTR'de azalmaya neden olur. Ayrıca östrojen, TBG oligosakkarid yan zincirlerinin kompozisyonunda değişikliğe sebep olarak klirensinin azalmasına neden olur. Östrojenler TBG artışının en sık görülen sebebidir. Bu etkileri doz bağımlıdır, düşük doz östrojen içeren oral kontraseptiflerde bu etki nispeten daha düşüktür. Postmenopozal kadınlarda, transkadınlarda kullanıldığından da görülür. Transdermal östrojenlerin etkisi de oral formulara göre daha düşüktür. Tamoksifen ise paradoxik bir etki gösterir. Östrogene bağlı TBG artısını bloke eder, ancak postmenopozal kadında uygulandığında TBG artısına neden olur. Raloksifeni ise TBG üzerinde etkisi minimaldir.

TBG artışı serum T4, T3 ve rT3 artısına neden olur. TBG konsantrasyonundaki artışın erken dönemlerinde sT4 ve sT3 konsantrasyonlarında geçici bir artış olsa da olay kararlı duruma

geldiğinde sT4 ve sT3 normaldir. Ovülasyon indüksiyonu sırasında hızlı östrojen artışına bağlı TSH ve sT4 konsantrasyonlarında artış görülür.

### **Androjenler**

Androjenler TBG'de azalmaya neden olur, T4 ve T3 düşer. TTR ise artar. Östrojenler gibi serbest hormon konsantrasyonları ve degrade olan günlük hormon konsantrasyonları normal kalır.

## **3. Periferal tiroid hormon metabolizmasını ya da hücresel düzeyde tiroid hormon girişini etkileyen ilaçlar**

Tiroid hormon metabolizmasının major yoluğu karaciğerde deiyodinasyon ve sulfasyon, karaciğer ve böbrekte glukoronidasyonudur. Karaciğerde sitokrom P450 CYP3a ile oksidatif deamidasyon ise minör bir rol oynar. İlaçlar, tüm bu yolaklar aracılığıyla tiroid hormon metabolizmasını etkileyebilir.

### **3a. Sitokrom P450'yi indükleyen ilaçlar**

Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi antiepileptikler, selektif serotonin "reuptake" inhibitörü olan sertraline tiroid hormon metabolizmasının artırır.

Rifampin T4, sT4 ve rT3'de belirgin azalma, T3'de hafif artışa neden olurken TSH etkilenmez. Ötiroid bireylerde artan klirensi kompanse edebilmek için T4 yapımı artar. Tiroid volümünde artışa da sebep olabilir.

Replasman tedavisi alan hipotiroid hastalara bu ilaçların eklenmesi durumunda levotiroksin doz artışı, tedavinin kesilmesi durumunda da doz azaltımı gereklidir.

### **Ritonavir**

HIV tedavisinde kullanılan retroviral proteaz inhibitördür. Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi (HAART) HIV tedavisinde standart hale gelmiştir ve bu tedavi başladıkten birkaç hafta sonra immun rekonstitüsyon inflamatuar sendromu olarak adlandırılan ve CD4+ hafiza hücrelerinde artış ile karakterize bir tablo gelişir. HAART ile tedavi edilen hastaların %1-2'sinde tedavinin birinci yılında sonra Graves hastalığı gelişir. Kök hücre naklinden sonra kullanıldığından ise tedavinin 16-28 ayında Graves hastalığı gelişebilir.

### **3 b. T4 ve T3'ün deiyodinasyonunu inhibe eden ilaçlar**

#### **Propiltiourasil**

Tiyonamidler içerisinde sadece PTU'nun DIO1 aktivitesini inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü baskılar. Ancak PTU'nun deiyodinasyonu bloke edici özelliği çok güçlü değildir ve bu etkiyi yüksek dozlarda gösterir.

#### **Propranolol ve Nadolol**

Tirotoksikoz semptomlarını kontrol etmek amacıyla kullanılan beta blokerler enzimatik aktiviteyi inhibe etmekten ziyade yüksek dozlarda kullanıldığında T4'ün hücreye transportunu azaltarak membran etkilerini azaltırlar.

Ötiroid bireylerde monodeiyodinasyonun inhibisyonu T4, sT4 artışına, TSH azalmasına ve TRH'ya TSH yanıtında azalmaya neden olur. Bu etkiler metoprolol, atenolol gibi beta blokerler ve labetalol (alfa ve beta bloker) kullanımında görülmez. Propranolol 160 mg/gün kullanıldığında tiroksin monodeiyodinasyonunu inhibe eder ve serum T3 konsantrasyonunda düzelleme ve sT4'de artışa neden olur.

#### **IV. Tiroid hormonunun emilimini etkileyen ilaçlar**

##### **Demir**

Oral ferröz sülfat olarak alınan demir levotiroksinin emilimini azaltarak TSH artışına sebep olmaktadır. Fe<sup>3+</sup> bir atomunun üç T3 molekülüne bağlanması ile barsaktan emilemeyen insolubl kompleks haline gelir. Levotiroksin ile demir preperatları arasında zaman farkı olmalıdır.

##### **Kalsiyum karbonat**

Kalsiyum karbonat, fosfat bağlayıcılar da T4 preperatlarının emilimini azaltır.

Safra asidi bağlayıcı reçinler, kolestiramin, kolestipol, kolesevelam tiroid hormonuna bağlanır ve absorbsyonunu azaltır. Ötiroid olan hastalarda bu reçinlerin tiroid hormonları üzerine etkisi yoktur ama hipotiroid hastalarda T4 ile safra asidi bağlayıcı reçinler arasında birkaç saat olmalıdır.

##### **Proton pompa inhibitörleri**

Tiroid hormonunun emilimi için mide asiditesi gereklidir. Proton pompa inhibitörleri ve mide asit sekresyonunu azaltan diğer ilaçlar tiroid hormon emilimini azaltırlar. Levotiroksin almakta olan hastalarda proton pompa inhibitörü başlanması gerektiğinde levotiroksin dozu artırılmalıdır.

**Siprofloxacin ve orlistat** da bilinmeyen bir mekanizma ile tiroid hormon emilimini bozmaktadır.

#### **V. İmmünitede Değişiklik Meydana Getirerek Tiroid Fonksiyonlarını Etkileyen İlaçlar**

##### **Sitokinler**

İnterferon, interlokin, tümör nekroz faktör gibi sitokinler hepatit gibi enfeksiyonlar, malign melanom, renal hücreli karsinom gibi malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli sitokinler tiroid hormon sekresyon ve metabolizmasını değiştirir. Özellikle, IF- $\alpha$  ve IL-2 altta yatan kronik otoimmün tiroiditi olan bireylerde hipotiroidizme neden olabilir. Tiroid otoantikor pozitif olan kişilerde sitokin tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle, sitokin tedavisi başlanmadan önce TFT ve tiroid otoantikorları değerlendirilmesi tavsiye edilir. Tedavi yaklaşımı klasik hipotiroidizm yaklaşımı ile aynıdır. Nadiren bu ilaçlar otoimmün tiroiditi olan bireylerde Graves hipertiroidizmine yol açar. Tanı ve tedavi yaklaşımı klasik hipertiroidizm yaklaşımı ile benzerdir.

##### **İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri**

İmmün-kontrol noktası inhibisyonunda birincil hedefler arasında Programlanmış hücre ölüm-1 (PD-1), PD-1 ligandi (PD-L1) reseptörleri ve Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4) yer almaktadır. PD-1'e ve PD-L1'e karşı antikorlar geliştirilmekte olup birçok malignitede büyük umutlar vaad etmektedir. PD-1'i hedefleyen Nivolumab ve Pembrolizumab ve PD-L1'i hedef alan atezolizumab, avelumab ve durvalumab çeşitli endikasyonlarda kullanım onayı almışlardır.

**Tablo 23.4.** Ötiroid kişilerde tiroid test sonuçlarında yalancı bozukluğa neden olan ilaçlar

İlaç	Sınıf	Test Sonuçları			Taklit ettiği durum
		TSH	sT4	T3	
Amiodaron	Sınıf III antiaritmik	Normal referansın üst limiti	Yüksek	Normal referansın alt limiti	TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormon direnci
Biotin	Mikrobesin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Hipertiroidi
Karbamazapin Fenitoin	Antiepileptik	N	Düşük	Normal referansın alt limiti	Santral hipotiroidi
Enoksaparin Heparin	Antikoagulan	N	Yüksek	Yüksek	TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormon direnci
Salisilat	Antiinflamatuvär	N	Normal referansın alt limiti	Normal referansın alt limiti	

Malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, baş-boyun kanserleri, renal hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma gibi solid tümörlerde kullanılmaktadır. Bu ajanlar, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu sınırlamak ve böylece kanser hücresinin immün-aracılıklı yıkımını engellemek için kanser hücreleri tarafından kullanılan sistemleri hedefler. Aynı mekanizma ile hipofiz ve tiroid bezini de etkilerler. Sessiz tiroidit, Graves hastalığı, hipotiroidiye sebep olabilirler. Bu durumlar ilaçın kesilmesini gerektirmez ve konvansiyonel yollarla tedavi edilirler.

### Anti-CD52 Antikor (Alemtuzumab)

Alemtuzumab matür lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir protein olan CD52'ye bağlanarak etki gösteren bir monoklonal antikordur. B-hücreli kronik lenfositik lösemi ve MS tedavisinde onaylıdır. İlginç olarak MS nedeniyle kullanılan hastaların 1/3'ünde otoimmün tiroid hastlığı saptanırken, lösemide bildirilmemiştir. Adacık hücre transplantasyonu sonrasında da görülebilir. Tedavi başladıkten sonra haftalar içinde tiroid disfonksiyonu gelişebilir, ancak en sık tedavinin ilk 3 yılında ortaya çıkar. En sık görülen tiroid problemi Graves hastalığıdır (vakaların %20 -30'unda) ve en sık da TRAb pozitif vakalarda görülür. Hastaların büyük kısmında aşırı hipertiroidi vardır ve bir kısmına oftalmopati de eşlik eder. Hipertiroidi spontan remisyona girebileceği gibi bir kalıcı çözüm de gerektirebilir. Alemtuzumab alan hastaların %5-7'sinde hipotiroidi gelişir. Hipotiroidi daha çok anti-TPO antikoru pozitif olanlarda gelişir ve sıklıkla kalıcıdır. Nadiren sessiz tiroidit gelişebilir.

### Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)

Sunitinib, sorafenib, imatinib, motesanib bu grup ilaçlardandır. Kanser tedavisinde kullanılan TKİ, TFT'de anormalliliğe yol açabilir. Bu ilaçlar %14-85 oranda TSH yükseliği riski ile birliktedir. Bu TSH yükseliği geçici veya kalıcı olabilir. Bazen de sessiz tiroidit formunda tirotoksikoz tablosuna yol açabilirler. Tiroid otoantikorları negatif olabilir. Bu ilaçlara bağlı olarak ortaya

çıkan hipotiroidi ve hipertiroidi destrüktif tiroidite bağlı olduğu öne sürülmekle birlikte; tiroid peroksidaz ile interferans, tiroid vaskülerizasyonun inhibisyonuna bağlı tiroid atrofisi de öne sürülen mekanizmalardandır. Subklinik hipotiroidi geliştiğinde takip edilmeli, kalıcı olduğu düşünülen vakalarda levotiroksin replasmanı başlanmalıdır. Tiroid dokusu olmayan hastalarda da TSH yükselmesine yol açabilir. Bu etki tiroid hormon metabolizmasını değiştirmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş ve yapılan çalışmalar da Tip 3 deiyodinaz enzim artışına bağlı olduğu gösterilmiştir. Levotiroksin replasman tedavisi almakta olan hastalarda tiroid hormon replasman dozunda artış ihtiyacı görülebileceği unutulmamalı ve TKI tedavisi başladıkten sonra erken TFT kontrolü yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Koukkou EG, Roupas ND, Markou KB. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. *Minerva Med* 2017;108:136-146.
2. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review. *Clin Ther* 2017;39:378-403.
3. Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction in euthyroid nodular goiter patients. *Thyroid* 2016;26:1030-8.
4. Henry B, Burch. *N Engl J Med* 2019;381:749-61.
5. Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, et al. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E143–E148.
6. Bartalena L, Bogazzi F, Chiavato L, Hubalewska- Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7:55-66
7. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001;11(5):511-19.
8. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63- 73.

## YENİ ONKOLOJİK AJANLAR VE TİROID DISFONKSİYONU

Kanser immünoterapisi ve hedefe yönelik tedaviler, geleneksel kemoterapilerden daha az toksik olmakla birlikte, kullanımlarının artmasıyla endokrin disfonksiyonlara neden oldukları bildirilmiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İKİ) ile endojen immünolojik olaylar serbest bırakılarak, kanser hücrelerinin immünite tarafından tanınması ve yok edilmesi sağlanır. Ancak aktifleşen immün hücreler, hem tiroid bezine hem de hipofize etki ederek tiroid disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), vasküler endotel büyümeye faktörü receptorları (VEGFR) ve benzeri hedefleri bloke ederek etki gösterir. Endotel proliferasyonunun inhibisyonundan kaynaklanan vasküler beslenmenin bozulması, sadece kanser hücrelerine değil, aynı zamanda tiroid gibi kanlanması fazla olan organlara da zarar verebilir. İmmün rejenerasyon tedavilerinden (IRT) Alemtuzumab ile immünite yeniden yapılanıp Graves hastalığına (GH) neden olabilmektedir. Bu bölümde yeni ve sıkılıkla kullanılan 3 ana grup onkolojik tedavinin tiroid disfonksiyonu yapma mekanizmaları, takip ve tedavilerinden bahsedilecektir.

### 1. İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri

Son yıllarda İKİ, onkolojik tedavilerde devrim yaratmıştır. Bu ilaçlar, bağışıklık yanıtını sağlayan immün sistemin çeşitli hücrelerinin üzerinde bulunan spesifik hücre yüzey moleküllerini (kontrol noktası) hedef alan monoklonal antikorlardır. Endojen immünolojik olaylar serbest bırakılarak, kanser hücrelerinin immünite tarafından tanınması ve yok edilmesi sağlanır. Malign melanom ve akciğer kanseri gibi oldukça agresif kanserlerde, İKİ sağkalımı önemli ölçüde artmıştır. Ancak bu faydalıların yanında, endokrin organları da içeren çok sayıda dokuda otoimmün yan etki gelişimine neden olabilmektedir.

Şimdilerde en sık hedeflenen iki immün kontrol noktası, sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölüm proteini 1'dir (PD-1). CTLA-4, düzenleyici T hücrelerinin yüzeyinde sürekli eksprese edilirken, geleneksel T hücrelerindeki ekspresyonu indüklenebilirdir. CTLA-4, antijen sunan hücrelerdeki CD80 veya CD86'ya bağlanmak için CD28 ile rekabet eder ve böylece immün aktivasyonunu inhibe eder. PD-1, immünglobulin süper ailesine ait bir hücre yüzeyi reseptörü olarak işlev görür ve iki ligand, programlanmış ölüm ligандı 1 ve 2'ye (PD-L1 ve PD-L2) bağlanır. PD-L1, tümör hücreleri de dahil çeşitli dokuların ve hücre tiplerinin hücre yüzeylerinde eksprese edilir. PD-L2 esas olarak hemopoietik hücrelerdedir. Kanser hastalarının önemli bir kısmında CTLA-4, PD-1 ve PD-L1'i bloke eden monoklonal antikorların kalıcı anti-neoplastik etkileri olduğu gösterilmiştir.

CTLA-4 inhibitörü ipilimumab; PD-1 inhibitörleri nivolumab, pembrolizumab ve cemiplimab; ve PD-L1 inhibitörleri tezolizumab, avelumab ve durvalumab FDA ve EMA onaylıdır. Kanser tedavisinde sıkılıkla tekli ajan olarak kullanılırken, melanomda olduğu gibi kombinasyon (ipilimumab ve nivolumab) kullanılabilir.

İmmünoterapiler ile gelişen yan etkiler, geleneksel kanser tedavilerinden tamamen farklıdır. En sık rastlanan kolit, pnömonit, hepatit ve deri bulguları gibi yan etkilerinden sonra hipofiz ve tiroid disfonksiyonu yan etkileri görülür. Yan etkilerin çoğu hafiftir.

### Patogenez

İKİ tedavisi ile gelişen tiroid disfonksiyonunun patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Tiroid disfonksiyonunda gözlemlenen histolojik değişiklikleri tanımlayan iki olgu raporu yayınlanmıştır. İlk, ipilimumab ve nivolumab ile kombinasyon immünoterapisi sırasında tiroïdit gelişiren bir hastada sitoloji örneğidir. Temel sitolojik özellikler, belirgin bir foliküler hücre yokluğu ve nekrotik hücrelerle karışık lenfositik infiltratlardır. İkinci olgu, ipilimumab ve nivolumabın kombine tedavisi sırasında gelişen tirotoksikozun kontrolü için tiroidektomi geçirmiş bir hastadır. İlk olguya benzer şekilde, kolloid granülomlar ve hasarlı tiroid folikülleriyle ilişkili olarak CD8+ lenfosit baskın infiltratlar gözlenmiştir. Birlikte ele alındığında, bu olgular yıkıcı bir inflamatuar tiroiditi düşündürmektedir ve histolojik olarak GH ilişkili değişikliklerden farklıdır.

Tipik olarak ultrasonografide hipovaskülerite, tiroid sintigrafisinde düşük tutulum ve TSH reseptör antikorlarının negatif olması,immün aracılı akut bir inflamasyon sonrasında gelişen tiroïdit desteklemektedir. Tiroid hücrelerinde PD-L1/PD-L2'nin yüksek ekspresyonu bu tedaviye duyarlılığın yüksek olmasını açıklayabilir.

Tiroid peroksidaz antikorları (Anti-TPO) değişken oranlarda pozitiftir. Hastaların çoğunda, de novo tiroidit gelişimi yerine, altta yatan latent kronik otoimmün tiroiditin aşkar hale gelmesi olur.

### Klinik

Tiroid disfonksiyonu, İKİ ile ilişkili en yaygın endokrin yan etkidir ve vakaların çoğunda hafiftir. Anti-PD-1/PD-L1 tedavisi, anti-CTLA4 tedavisinden daha risklidir ve en yüksek risk kombine tedavi ile gelişir. Vakaların çoğu asemptomatik veya hafiftir. Hipotiroidi en sık görülen yan etkidir ve anti-CTLA4 tedavisiyle %2.5-3.8, anti-PD-1/PD-L1 ile %3.9-8.5 ve kombinasyon tedavisi ile %10.2-16.4 sıklığında bildirilmiştir. Tipik olarak tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra ortaya çıkar, ancak tedavi sırasında herhangi bir zamanda hatta tedavinin kesilmesinden sonra bile gelişebilir.

Vakaların az bir kısmında, özellikle anti-CTLA4 ile tedavi edilen hastalarda, santral hipotiroidi gelişebilir, çoğunlukla ACTH eksikliği ile birlinktedir bu nedenle gözden kaçırılmamalı ve tiroid hormonu replasmanına başlamadan önce kortizol eksikliği tedavi edilmelidir.

Tirotoksikoz genellikle hipotiroididen önce ortaya çıkar ve daha düşük bir insidansı olduğu tahmin edilmektedir. Anti-CTLA4 ile %0.2-5.2, anti-PD1/ PD-L1 ile %0.6-3.7 ve kombine tedavi ile % 8.0-11.1 olarak bildirilmiştir. Tirotoksikoz genellikle hafif ve geçici olduğundan, tespit edilemiyor olma ihtimali yüksektir, bu nedenle insidansın eksik bildirildiğine inanılmaktadır. Tirotoksikoz, genellikle tedaviden 6 hafta sonra hızlı bir şekilde başlar ve yaklaşık 6 hafta sürer. İKİ kombinasyon tedavisi durumunda tirotoksikoz daha erken gelişir. Az sayıda hastada Graves hipertiroidisi ve tiroid göz hastlığı vakaları bildirilmiştir. Çoğu çalışmada, İKİ ile ilişkili tiroid disfonksiyonu; tirotoksikoz ve ardından hipotiroidi gelişimi ya da baştan beri yalnız hipotiroidi gelişimi olarak iki modelle tanımlanır.

Hipotiroidi, özellikle de aşikar olduğunda, genellikle kalıcıdır. Mevcut çalışmalara göre, geçici ve kalıcı hipotiroidi oranı belirlenememiştir.

Eldeki verilere göre, tiroid disfonksiyon riski kanser alt tipine, tedavi dozuna veya yaşı bağlı değildir. Erkeklerde daha yaygın olan hipofizitin aksine, tiroid disfonksiyonu kadınlarda daha sık görülmektedir. PET BT'de tiroidde artmış 18F-deoksiglukoz tutulumu, vücut kitle indeksinin yüksek olması, yüksek TSH ve tiroid otoantikorlarının pozitif olması hastaların riskini arttırmaktadır.

İKİ ile ilişkili nörooftalmolojik komplikasyonların yakın zamanda yapılan bir incelemesinde, analiz için yeterli ayrıntıya sahip toplam 109 vaka bildirilmiştir. Nöro-oftalmolojik komplikasyonların görülme sıklığı %0.46 olarak tahmin edilmektedir. Tiroid göz hastalığı, İKİ ile ilişkili nörooftalmolojik bozuklukların dördüncü en yaygın nedenidir (10 vaka). On vakadan altısı GH ile ilişkilidir. Tiroid göz hastalığı tipik olarak İKİ'nin başlatılmasından 2-4 ay sonra gelir. On hastanın dokuzunda oral veya intravenöz yüksek doz glukokortikoid kullanılmıştır. İKİ çoğunlukta durdurulmuş veya sonlandırılmıştır, üç hastada ise devam edilmiştir. İKİ'nin devam ettirildiği üç hastanın ikisinde, iyileşme veya rezolüsyon bildirilmiştir. İKİ ile ilişkili tiroid göz hastalığı olan bildirilen hasta sayısının çok düşük olması, İKİ'lerin bu durumda devamına ilişkin önerilerin oluşturulmasına izin vermemektedir.

Öncesinde TKİ kullanmış olan hastalarda tiroid disfonksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. İKİ tedavisiyle tiroid disfonksiyon gelişenlerde anti-tümör yanıtın daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

### Tanı ve Takip

Tiroid fonksiyonu, tedaviye başlanmadan önce, tiroid stimülən hormon (TSH) ölçümü ile taramalıdır. Rutin anti-TPO ölçümü önerilmez.

İKİ sonrası tiroid disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar ve belirtiler alta yatan malign hastalıkla veya İKİ tedavisinin diğer yan etkileriyle karışabilir. Bu nedenle klinikle tanı koymak zordur. Tanı için TSH ve serbest tiroksinin (sT4) (santral hipotiroidiyi de saptayabilmek için) birlikte ölçümlü önerilir. Tiroid testlerini bozabilecek diğer ilaçlar, tiroid dışı hastalıklar ve iyot bazlı kontrast maddeleri de ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

İKİ tedavisi sırasında, TSH ve sT4 ölçümü genellikle ilk 6 ay boyunca her İKİ tedavi döngüsünden önce yapılır. Sonrasında 6 ay boyunca her 2-3 ayda bir ve sonrasında da her 6 ayda bir olacak şekilde değerlendirme yapılabilir.

Tirotoksikoz durumunda, TSH reseptör antikor (TRAb) ölçümü önerilir. Hipotiroidide, otoimmün etiyolojiyi araştırmak için anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikor ölçümü önerilir. GH olan her hastada TRAb'da artış olmayacağından, ciddi veya uzamış tirotoksikoz durumunda serbest triyodotironin (sT3) ölçümü, tiroid sintigrafisi ve ultrasonografi ayırıcı tanıda faydalıdır.

Aşikar tiroid disfonksiyonu veya ciddi tiroid göz hastalığı öyküsü varlığında, İKİ tedavisinin başlatılması planlanırken multidisipliner bir ekibe endokrinologun da dahil edilmesi gereklidir. Kontrollü bir endokrinolojik hastalığı olanlarda İKİ tedavisinin başlatılması ve/veya devam

ettirilmesi için bir kontrendikasyon yoktur. Şiddetli tiroid göz hastalığı veya optik sinirin basisine neden olan bir hipofizit varlığında İKİ'nin kesilmesi konusunda onkoloji ve endokrinoloji kar zarar durumuna göre ortak karar vermelidir. Diğer endokrin yan etkilerin gelişimi durumunda İKİ'yi kesmeye ya da ara vermeye gerek yoktur. Çünkü İKİ kesilince endokrin fonksiyonun geri döneceğine dair bir veri yoktur. İzole hipotiroidi dışında (onkolog veya primer bakım doktoru takip edebilir) sürekli ve/veya çoklu endokrin eksikliği gelişen onkolojik prognozu iyi olan hastaların takibinde bir endokrinolog da yer almmalıdır.

### Tedavi

İKİ ilişkili tiroid hastalığının tedavisi için yüksek doz glukokortikoid kullanan 15 vakanın retrospektif analizi ile, glukokortikoidlerin tiroid hasarını önlemediği ya da azaltmadığı görülmüştür. Bu nedenle ciddi tirotoksikoz ve ciddi tiroid göz hastalığı dışında, tiroidit tedavisinde yüksek doz glukokortikoid kullanımı önerilmez.

Klinik ve biyokimyasal olarak hafif tirotoksikoz veya hipotiroidi vakaları tedavisiz izlenebilir. Semptomatik tirotoksikozda beta blokör önerilir. Çoğu vaka tiroidit kaynaklı olduğundan antitiroid ilaç (ATD) gerekmek, sadece nadiren rastlanan GH vakalarında gereklidir.

TSH'nin > 10 mIU/L ve sT4'ün alt referans sınırın altında olduğu primer hipotiroidi durumlarda levotiroksin (LT4) ile replasman önerilir. 1 mcg/kg/gün (kardiyovasküler hastalığı olan veya yaşlılarda 25 mcg) doz ile başlayıp, 1.0-1.6 mcg/kg doz ile idame tedavisi önerilir. Doz titrasyonu için 6 haftalık aralıklarla TSH ve sT4 ölçümü önerilir. Düşük doz LT4 alanlarda dozun kademeli olarak azaltılıp ilacın kesilmesi denenebilir. TSH'si 4–10 mIU/L ve sT4'ü normal olan hastalarda rutin LT4 tedavisi önerilmez. sT4 düzeyi ve trendi, semptom varlığı tedavi kararını belirler.

## 2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İnsan genomunda, şimdije kadar, eşi altı reseptör tirozin kinazı ve otuz iki hücresel tirozin kinazı olmak üzere toplam doksan tirozin kinaz tanımlanmıştır. Hücre bölünmesini, hayatı kalmasını ve metabolizmayı düzenleyen sinyal yollarında önemli rol oynarlar. TKİ, tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek, kanser hücrelerinin kontrollsüz bir şekilde büyümeyi ve bölünmesini sağlayan sinyal yollarını bozar.

Etki hedeflerine göre sınıflandırılabilirler. Başlica hedef sınıfları arasında BCR-ABL (örn. imatinib, dasatinib ve nilotinib), epidermal büyümeye faktörü reseptörü (EGFR) (örn. gefitinib ve erlotinib), vasküler endotelial büyümeye faktörü reseptörü (VEGFR) ile platelet kaynaklı büyümeye faktörü reseptörü (PDGFR) (örn. sunitinib ve sorafenib) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) (örn. krizotinib) bulunur (Tablo 24.1.).

TKİ'nin hedefine bağlanma seçiciliği, bu ajanların gücünü, etki mekanizmasını, seçiciliğini ve güvenlik profilini belirler. TKİ'nin çok azi spesifik protein kinazlara seçicilik gösterirken, çoğu çoklu kinazları inhibe ederek yan etki riskini artırır.

**Tablo 24.1.** Tirozin kinaz inhibitörleri ve moleküler hedefleri

İlaçlar sınıfı ve adı	Moleküler hedef
Her 2 inhibitörleri (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, neratinib)	erbB2/HER2
VEGF sinyal yoluğu inhibitörleri (bevacizumab, ramucirumab, afilbercept)	VEGF-A
Anti VEGF aktiviteli TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, regorafinib, cabozantinib, lenvatinib)	VEGFR ve PDGFR gibi diğer kinazlar
Multi hedefli TKI (imatinib, dasatinib, ponatinib, nilotinib)	Abl, Abl mutant, EGFR, PDGFR, SRC, KIT, BRAF, DDR1, DDR2, Efrin reseptör
ALK inhibitörleri (crizotinib, ceritinib)	ALK
BTK inhibitörleri (ibrutinib)	BTK
MEK inhibitörleri (trametinib)	MEK1/MEK2

ALK: Anaplastik lenfoma kinazi; BRAF: B-hızlı artan fibrosarkom; BTK: Bruton'un Tirozin Kinazı; EGFR: Epidermal Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü; MEK: Mitogenle aktive olan protein kinaz; PDGFR: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü; TKI: Tirozin kinaz; VEGFR: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü

## Patogenez

TKİ ile indüklenen hipotiroidinin patogenezini açıklamak için birkaç potansiyel mekanizma önerilmiştir, ancak sağlam kanıtlar hala eksiktir. En yaygın kabul gören hipotez, sunitinib ile tedavi edilen hastaların %50'sinin hipotiroidi geliştirmeden önce geçici tirotoksikoz yaşadığını gösteren kanıtlara dayanmaktadır. Bu nedenle tiroid disfonksiyonunun nedeni dekstrüktif tiroidit olarak düşünülmektedir. VEGFR ve PDGFR inhibisyonu ile tiroid mikrosirkülasyonu bozulur ve tiroid folikülleri hasarlanır. Hasarlı foliküllerden salınan tiroid hormonu tirotoksikoza neden olur ve ardından fonksiyonel parankim kaybı nedeniyle hipotiroidi gelişir. Sunitinib alan hastalarda, tedavi sırasında TSH seviyelerinin artma eğiliminde olduğu ve tedavi kesildiğinde normale döndüğü bildirilmiştir. Ancak, tedavi birkaç siklus uygulandığında, başlangıçta intermittan olan hipotiroidi kalıcı hale gelebilir. Destruktif bir süreci de işaret eden ultrasonografik ve radyolojik veriler, sunitinibin tiroid bezinin hacmini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca, sunitinib foliküler hücre apopitozunun bir sonucu olarak tiroid otoimmünitesini de tetikleyebilir, bu da tiroid fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Önce tirotoksikoz sonra hipotiroidi ile seyreden dekstrüktif tiroidit modeli, VEGFR ve PDGFR'yi hedef alan diğer TKİ ile de bildirilmiştir. Anti-anjiogenik TKİ ile gelişen tiroid disfonksiyonu sıkılıkla iyatrojenik tiroidite bağlıdır.

TKİ ile görülen tiroid disfonksiyon insidansının her ajanda aynı olmaması, TKİ'nin VEGFR 1-2 ve/veya PDGFR'ye afinitelerinin farklı olmasıyla açıklanabilir. Tablo 24.2.'de farklı TKİ'nin tiroid disfonksiyonu geliştirme riski görülmektedir. Özellikle sunitinib, hipotiroidi ile en sık ilişkilendirilen ilaçtır. Tirosikoz gelişen her hastada sonrasında hipotiroidi gelişmez. Bu nedenle, dekstrüktif tirosikoz, TKİ ile ilişkili bir endokrin toksisite olarak kabul edilebilir. Öte yandan, TKİ tedavisi sırasında gerçek hipotiroidi sadece nadiren bildirilmiştir. TKİ tarafından tiroid disfonksiyonuna dair diğer önerilen mekanizmalar arasında TPO inaktivasyonu ve tirositler

tarafından iyot alımının inhibisyonu bulunmaktadır. Bu etkiler daha çok hipoksik hasarın bir sonucu olabilir. Başka bir hipotez, TKİ'nin paraventriküler hipotalamik çekirdeğin (PVN) nöronlarında VEGFR inhibisyonuna neden olabileceğidır. Bu, azalmış nitrik oksit üretimine yol açabilir, bu da sırasıyla PVN'den tirotropin salgılayan hormonun (TRH) salgılanmasını azaltabilir. Sonuç olarak, tiroid bezine daha az etkili bir uyarı ile TSH'nin biyolojik aktivitesi azaltılabilir.

**Tablo 24.2.** Tirozin kinaz inhibitörlerine göre tiroid disfonksiyon riski

Sık	Orta	Bildirilmemiş
Sorafenib	Axitinib	Bosutinib
Sunitinib	Cabozantinib	Crizotinib
İrnatinib	Dasatinib	Gefitinib
	Erlotinib	Lapatinib
	Nilotinib	Ruxolitinib
	Pazopanib	Venunafenib
	Vandetanib	

Lodish et al 'J CIP Endocrinol Metab, April 2013, 98(4):1333-1342' yayınından uyarlanmıştır.

TKİ tedavisi öncesinde herhangi bir nedenle LT4 kullanımını olan hastaların %20-60'ında TKİ ile LT4 ihtiyacının arttığı bildirilmiştir. Bu durum TKİ'nin sindirim yan etkileriyle tiroid hormonunun bağırsaktan emilimini azaltması ile kısmen açıklanmaktadır. Ayrıca TKİ'nin tiroid hormonunun taşınması ve metabolizması üzerindeki direk etkilerinin de katkısı olabilir. Birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar sıkılıkla tiroid bezini olmayan bireylererdeki etkin olan mekanizmalardır. T4 ve T3'ün beyinde ve hipofizde transportundan sorumlu olan monokarboksilikaz transporter 8 (MCT8)'in TKİ dozuna bağlı olarak inhibisyonu, artan tiroksin gereksinimini açıklayabilir. Deiodinaz 3 aktivitesini artırarak sT3 ve sT4'ün inaktif metabolit olan revers T3'e dönüşümünü artıtırırlar. Glikoprotein endositozunu sağlayan hepatik reseptörleri inhibe ederek TSH klirensini azaltıp TSH düzeylerini artırabilirler. Ek olarak TKİ retinoik asit reseptörleriyle etkileşip retinoik asit reseptörleri ile T3 reseptörleri arasındaki heterodimerizasyonu bozarak LT4 gereksinimini artırabilir.

### Klinik ve Tanı

Tiroid disfonksiyonu yaygındır ve TKİ ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %40'ında, kullanılan TKİ'ye göre oranlar değişmekle birlikte, görülür. En yaygın olanı aşık hipotiroididir (%27), bunu subklinik hipotiroidi (%13) ve çok nadiren de tirotoksikoz izler. Klinikte bu hastalar önceden tiroid bezini sağlam olanlarda tiroid disfonksiyonu, LT4 tedavisi alanlarda ise ilaç ihtiyacının artması şeklinde karşımıza çıkar.

Semptomlar genellikle nonspesifiktdir. Hipotiroidide asteni, kabızlık, depresyon, hafıza bozukluğu, soğuk intoleransı, tirotoksikozda çarpıntı ve kilo kaybı görülür. Bu semptomlar yanlışlıkla alitta yatan maligniteye, kanser tedavisine veya destek tedavisine (morphin türevleri, anksiyolitikler, vb.) atfedilebilir. Klinik bulguların özgüllüğü düşük olduğundan, tiroid disfonksiyonu tanısı plazma TSH ölçümüne dayanır.

TSH yükselmesi hipotiroidizmi gösterirken, düşük veya tespit edilemeyen seviyeler tirotoksikozu düşündürür. TKİ'yi suçlamadan önce, genel sağlık ve beslenme durumu, kanser takibi sırasında kontrast madde kullanımı, neoplazi veya diğer patolojiler için eş zamanlı tedavilerin (örn. amiodaron) kullanımı gibi TSH anormallikleri yapabilecek olası karıştırıcı faktörlerin varlığı araştırılmalıdır.

Hipotiroidi, antitiroid antikorlardan bağımsız olarak, sıkılıkla TKİ ilişkili dekstrüktif tiroiditin geç fazını (erken dönemde sıkılıkla fark edilemeyen bir tirotoksikoz olur) yansıtır. Ayrıca otoimmün tiroiditin alevlenmesi ya da indüklenmesine bağlı da hipotiroidi gelişebilir. Anti-TPO ölçümü ve ultrason görünümü etiyolojik tanıya katkıda bulunur.

Tirotoksikoz varlığında, TKİ ile ilişkili tiroiditin tirotoksikoz evresi veya diğer hipertiroidi tanısı arasında şüphe olması durumunda, etiyolojik değerlendirmede TRAb ölçümü, tiroid ultrasonu ve dopplerleri ve/veya tiroid sintigrafisi kullanılır. TKİ'ye bağlı tirotoksikozda, tiroidite benzer şekilde ultrasonda ekojenik heterojen görünüm, doppler'de tiroid vaskülarizasyonunda azalma, antitiroid antikor negatifliği ve sintigrafide aktivite yokluğu izlenir.

Tirotoksikozun şiddeti sT4 yükselmesiyle, hipotiroidinin şiddeti TSH yükselmesiyle ( $TSH > 10 \text{ mIU/L}$  ise  $sT4$  azalmasıyla) değerlendirilir.

TKİ ile ilişkili tiroid disfonksiyonu için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet ve muhtemelen kümulatif TKİ maruziyeti yer alır. TKİ tedavi süresinin tiroid disfonksiyonu riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Tiroid disfonksiyonu altta yatan malignite tipinden bağımsızdır.

İKİ ilişkili tiroidite benzer şekilde TKİ ile ilişkili tiroid disfonksiyonu daha uzun yaşam ile ilişkilendirilmiştir. İKİ ve TKİ'nin birlikte kullanıldığı tedavi rejimlerinde tiroid disfonksiyonunun daha fazla geliştiği bildirilmiştir.

## Tedavi

Tirotoksikoz evresi genellikle kısıdadır ve kendiliğinden düzeltir. Tedavi sadece semptomatik olurlarda gereklidir. Tercihen kardiyoselektif olmayan beta blokerler kullanılır. GH çok nadiren görülür, onun dışında ATD tedavisi önerilmemektedir. Nadiren görülen ciddi, uzamış ve zor tolere edilen tirotoksikozlarda kortikosteroidler verilebilir. Nadir tirotoksik ataklar dışında, TKİ ile gelişen tiroid disfonksiyonu yaşamı tehdit edici düzeyde değildir ve etkiliye TKİ tedavisine devam edilmelidir. TKİ dozunu ve süresini azaltmak kanser etkinliğini azaltabilir.

Hipotiroidinin tedavisi LT4'dür ve  $TSH > 10 \text{ mIU/L}$  ise ya da 2 testte  $TSH 4-10 \text{ mIU/L}$  iken (hipotiroidi geçici olabileceğiinden 2-4 hafta sonra ikinci bir TSH bakılmalıdır) klinik semptomlar varsa ya da anti-TPO antikorları veya otoimmün tiroiditin ultrason bulguları varsa tedavi önerilir. LT4'e  $1-1,6 \mu\text{g/kg/gün}$  dozla başlanılır. Doz artışı ve terapötik hedefler TKİ tedavisi almayanlarla aynıdır ve yaşa, komorbiditeye (iskemik ve ritmik kardiyopati dahil) ve yaşam beklenisine göre ayarlanmalıdır.

## Takip

TKİ'ye başlamadan önce, tiroid disfonksiyonunu taramak için TSH ölçülmelidir. Tedavi öncesiinde tiroid otoimmünitesini araştırmak için Anti-TPO veya TRAb ölçümleri önerilmez.

Tiroid patolojisi veya disfonksiyonu olması TKİ tedavisine engel değildir. TKİ tedavisi ile tiroid disfonksiyonu gelişmesi farklı bir TKİ'ye geçişe kontraendikasyon oluşturur.

TKİ tedavisi sırasında disfonksiyon taraması, ilk 6 ay boyunca aylık, sonrasında her 2-3 ayda bir veya disfonksiyonun klinik belirtileri olması durumunda TSH ölçümlü yapılmır. Hipotiroidi nedeniyle tedavi gören hastalarda, TKİ LT4 gereksinimini artırabilir ve ilk 3 ay boyunca aylık, ardından tedavi boyunca her 3 ayda bir TSH düzeyi düzenli olarak ölçülmelidir.

TKİ ile ilişkili hipotiroidide tiroid fonksiyonunun iyileşmesi mümkünür ancak bu baştan öngörmemektedir. LT4 tedavisi TKİ tedavisi boyunca sürdürülmelidir. TKİ tedavisinin sonunda, takipte kademeeli olarak kesilebilir.

## 3. İmmün Rejenerasyon Tedavileri

İmmün hücrelerin yok olma fazından sonra yeniden oluşmasının sağlandığı immün rejenerasyon tedavileri (IRT) tiroid otoimmünitesine (TO) neden olur. Aktif nükseden tekrarlayan multipl skleroz (MS) için alemtuzumab tedavisi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastaların yüksek aktiviteli antiretroviral ilaçla tedavisi (HAART) ve allojenik kemik iliği nakli (BMT) veya hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) tedavisi İRT tedavilerinin önemli 3 örneğidir.

IRT'ye bağlı TO genellikle geç ve değişken başlangıcıdır. MS için son alemtuzumab tedavisinin 16-23 ay sonra, HIV hastalarında HAART başlangıcından 8-33 ay sonra ve BMT'den 2.5-4.3 yıl sonra ortaya çıkar.

## Patogenez

Otoimmünitenin gelişmediği yalnızca B hücrelerini azaltan Rituksimab gibi tedavilerden farklı olarak, IRT tarafından indüklenen otoimmüniteye başlıca T hücreleri katılır. Alemtuzumab, CD52'yi hedef alan insanlaştırılmış bir monoklonal antikor olup, nükseden tekrarlayan MS hastalarında, uzun süreli ek immünsüpresif ilaçlara gerek olmadan, 12 ay arayla 2 kez (klinik veya radyolojik hastalık varlığında ek dozlar verilebilir) intravenöz olarak verilir. Alemtuzumab, hem B hem de T lenfositlerin geçici azalmasına (pan-lenfopeni) neden olur. CD4/CD8 T lenfositlerinin daha yavaş ve kısmi iyileşmesine karşın, B lenfositlerin hızlı (6-12 ay) ve tam iyileşmesi ile karakterize bir yeniden yapılanma aşaması gelir. Benzer şekilde HIV ile enfekte hastaların CD4 T hücre sayıları düşüktür ve HAART sonrasında artar. Allojenik BMT/HSCT sonrası gelişen otoimmünite, diğer IRT'lerden farklı ek mekanizmalarla ortaya çıkar. Donörden aliciya aktarılan otoreaktif lenfosit klonlarıyla oluşan adaptif immünite ve öncesinde periferik immün tolerans tarafından kontrol altında tutulan otoreaktif T lenfositlerinin düzeninin kaybı ile gelişen graft-versus-host hastalığı ek mekanizmalarıdır.

TO ayrıca vaskülit (%11) ve Behçet hastalığı (%25) gibi diğer otoimmün bozuklıklar için uygulanen alemtuzumab tedavisinin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bu

durumlarda TO'nun görülmeye sıklığı ve klinik özelliklerini belirlemek için güvenilir veriler sınırlıdır. İlginç bir şekilde, alemtuzumab romatoid artrit, kan kanserleri veya nakil için uygulandığında TO'nun nadiren görüldüğü bildirilmiştir, bu da MS hastalığına özgü ve/veya genetik bir etkiyi düşündürmektedir. Bununla birlikte, MS hastalarında ek olası nedenler arasında alternatif tedavi rejimlerinin kullanımı ve uzun süreli diğer immünsüpresif ilaçlarla sık kombinasyon da yer almaktadır.

Bu kısımda MS tedavisinde alemtuzumab veya HIV tedavisinde HAARTla indüklenen TO'dan bahsedilecektir.

BMT/HSCT yapılan hastalarda çoğunlukla tiroid bezine radyoterapi de uygulandığından tiroid disfonksiyonun tek nedeni immün rejenerasyon değildir, bu nedenle bu kısımda ayrıntılı bahsedilmeyecektir.

## Klinik

IRT sonrasında gelişen TO genellikle humoraldır ve hem TRAb hem de Anti-TPO'nun artmasına neden olur. En sık görülen tiroid disfonksiyonu GH'dır. Son çalışmalar, tiroid stimulan hormon reseptör bloke edici aktiviteye sahip TRAb'ın (TBAb) IRT nedeniyle oluşan hipotiroidi vakalarının %30-50'sinden sorumlu olduğunu göstermiştir. Halbuki spontan otoimmün hipotiroidi vakalarının sadece %10'undan TBAb sorumludur.

Klinik çalışmalarda alemtuzumab ile tedavi edilen MS hastalarında TO sıklığı %34-41 olarak bildirilmiştir. Bunların %63 - 65'i GH vakaları, %21-34'ü hipotiroidi ve %3-12'si subakut/geçici tiroidittir. HIV/HAART hastalarında meydana gelen TO daha az sıklıktadır, kadınlarda GH insidansı %3,0 iken erkeklerde %0,2'dir, bu da genel populasyona kıyasla 1,5-2 kat daha fazladır. Siyah Afrikalılar arasında daha yüksek (4 kat) bir sıklık gözlemlenmiştir. HIV/HAART sonrası TO'nin yaklaşık %88'inin GH, %6'sını Hashimoto tiroiditi ve %6'sını da hipotiroidi (tiroid otoantikorları negatif) oluşturur. Allojenik BMT/HSCT sonrası subklinik veya klinik hipotiroidi vakaların %9-30'unda meydana gelir, bu durum genellikle hazırlık rejimleri sırasında tiroid bezine uygulanan radyasyonla ilişkilidir. BMT/HSCT sonrası GH vakaları nadirdir ve çoğunlukla adaptif immünite ile gelişir.

GH vakalarının çoğunda dalgalı bir seyir görülür ve aşıkar hipertiroidi ile birlikte tipik olarak on hastadan en az birinde (klasik GH ile ilişkili GO sıklığı %20) eş zamanlı oftalmopati saptanır.

## Takip ve Tedavi

IRT öncesinde TSH ölçümlü önerilir. TSH normal değilse sT4 ve sT3 de ölçülmelidir. Tedavi öncesinde tiroid hastalığı olması, IRT'ye başlamada ya da devam etmede bir engel değildir. Remisyonda GH veya otoimmün hipotiroidi veya postpartum tiroidit varlığında, IRT öncesinde bir endokrinolog tarafından yakın takip ve gerekirse tedavi önerilir. Aktif tiroid göz hastalığı ve tirotoksikozun önemli bir risk oluşturacağı kardiyak hastalık varlığında, IRT kontrendikedir. IRT öncesinde bu durumların kontrol ve tedavisi gereklidir.

IRT öncesinde anti-TPO veya TRAb'ın rutin ölçümlü gereklidir, ancak tiroid otoantikor pozitif hastalarda tiroid disfonksiyon riski artar. IRT öncesinde rutin tiroid ultrasonu veya sintigrafi taramasına da gereklidir.

IRT sonrası tiroid disfonksiyonunu değerlendirmek için TSH ve mümkünse sT4 ölçümü önerilir. TSH seviyesi düşükse ( $0.10-0.39 \text{ mU/L}$ ), 1 ay içinde tekrar TSH ölçümü yapılmalıdır. TSH baskılı ise ( $<0.10 \text{ mU/L}$ ), sT4 ve sT3 de ölçülmelidir. TSH yüksekse, 2 hafta içinde sT4 ile birlikte tekrar TSH ölçümü önerilir. Ayrıca, tiroid hastalığı ile ilişkili belirtileri, semptomları değerlendirilmelidir ve etiyolojik faktörlere odaklanarak tam bir öykü ve muayene de yapılmalıdır.

Alemtuzumabdan sonra, her 3 ayda bir TSH ile birlikte biyokimyasal takip yapılmalıdır. Bu zaman noktaları atlanmamalıdır, çünkü tiroid disfonksiyon hızlı gelişebilir, bu nedenle hastaların takip randevularına gelmeleri tembihlenmelidir. Hastalara aşırı terleme, açıklanamayan kilo kaybı veya kilo alma, sinirlilik, taşikardi ve yorgunluk artışı gibi tiroid disfonksiyonu belirtileri geliştiğinde doktorlarına haber vermeleri tembihlenmelidir.

HIV hastalarında HAART sonrası rutin TSH takibi önerilmez. TSH ölçümü, klinik nedenlerle tiroid disfonksiyonu şüphesi varsa yapılmalıdır. BMT/HSCT sonrası hastaların uzun vadeli takibi bu konuda uzman ekibi olan bir yerde yapılmalıdır.

Rutin 3 aylık tiroid fonksiyon değerlendirmesine, alemtuzumab son dozundan itibaren 4 yıl boyunca devam edilmesi önerilir. Bu sürenin ardından, tiroid disfonksiyonu düşündüren belirti ve bulgu varlığında tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Takipte ötiroid olanlarda rutin tiroid antikoru ölçümü önerilmez. IRT sonrasında rutin tiroid ultrasonu ya da sintigrafisi önerilmez. Tekrarlanan testlerle tiroid disfonksiyonu saptandığında, 2-4 hafta içinde endokrinologa yönlendirilmesi ve değerlendirilmesi önerilir.

Son IRT'den sonraki 4 yıl içinde gebe olan veya gebelik planlayan kadınların tiroid fonksiyonlarının daha sık (aylık olarak) izlenmesi önerilir. Tiroid disfonksiyonu gelişirse bu hastaların endokrinolog tarafından takip ve tedavisi önerilir.

IRT sonrası tirotoksikoz geliştiğinde, GH ve destruktif tiroidit arasındaki farkı belirlemek için TRAb ve/veya radyonüklid sintigrafi ölçümü önerilir. Ultrasonda renkli doppler veya power doppler ile değerlendirme de yapılabilir. Semptomatik veya yüksek riskli (gebelik, kardiyovasküler hastalık) hastalarda veya tiroid disfonksiyonu 3 aydan fazla sürese tedaviye başlanması önerilir. Diğer durumlarda, tiroid disfonksiyonunun kendiliğinden çözülmüş çözümmediğini veya tiroid fonksiyonunun dalgalanıp dalgalanmadığını belirlemek için tedavinin 3 ay ertelenmesi önerilir.

Persistan hipertiroidi ve/veya semptomatik GH'de birinci basamak tedavi olarak 12-18 ay ATD ile tedavi önerilir. Tiroid fonksiyonları dalgalı seyreden hastalarda daha iyi kontrol için blok (yüksek doz ATD) ve replasman (LT4 ile yerine koyma) tedavisi de kullanılabilir. Tekrarlayan hastalık, ilaç intoleransı, hasta tercihi veya kontrolsüz dalgalı hastalık durumunda (ATD değişikliklerinden kaynaklanmayan tiroid durumu değişkenliği) RAI veya cerrahi önerilir.

Hipotiroidi gelişen hastalarda, hem anti-TPO hem de TRAb antikorlarının ölçülmesi önerilir. Aşikar hipotiroidili hastalarda LT4 başlanması önerilir. Hafif (subklinik) ve persistan ( $>3$  ay) hipotiroidi ve semptomları olan vakalarda LT4 başlanması önerilir. TRAb negatifse, LT4 tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk yıl boyunca her 3 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü önerilir, ardından hipotiroidi kılavuzlarına uygun izlenmelidir. TRAb pozitifse, LT4 başlatılmasından sonraki ilk 6 ay boyunca her ay TSH ve sT4'ün izlenmesi önerilir, ardından her 3 ayda bir, stabil olduğunda ise, hipotiroidi kılavuzlarına uygun izlenebilir. TRAb pozitifliği olan hipotiroidi tedavisinin uzman

bir ortamda yapılması veya tirotoksikoz gelişirse bir endokrinologa yönlendirilmesi önerilir. IRT sonrası özellikle TRAb pozitif hipotiroidi vakalarında, öncesinde tirotoksikoz gelişmiş hipotiroidi vakalarında veya günlük LT<sub>4</sub> dozu  $\leq 50 \mu\text{g}$  olan hipotiroidi vakalarında, hipotiroidinin iyileşip iyileşmediğini belirlemek için 12 ay sonra LT<sub>4</sub>'ün kesilmesi önerilir.

IRT sonrası gebelik isteyen hipotiroidili kadınlarında LT<sub>4</sub>'e devam edilmesi ve TSH'nın gebelik kılavuzlarına uygun normal aralıkta tutulması önerilir. LT<sub>4</sub> kesilmesinin doğum ve emzirme sonrasına ertelenmesi önerilir.

Destrukif tiroidit vakalarında sadece semptomatik destek (beta blokör) tedavisi önerilir. Ancak diğer tiroid hastalıkları da gelişebileceğinden yakın takip gereklidir. Şiddetli boyun ağrısı veya şiddetli tirotoksikoz durumlarında steroid tedavisi düşünülebilir.

Hastalara, proptozis, diplopi, orbital inflamasyon gibi GO belirtileri geliştiğinde doktorlarına bildirmeleri önerilir. GO yönetiminin spontan hastalıkta gelişen GO ile aynı şekilde yapılması önerilir. MS hastaları, zaten steroid tedavisi almış olabilecekleri için dikkatli bir ilaç geçmişi sorulaması gereklidir.

### TEMĐ Önerileri

- Tiroid disfonksiyonuimmün kontrol noktası inhibitörleri (İKi) ile en sık gelişen endokrin yan etkidir.
- Hipotiroidi en sık görülen yan etkidir ve İKi tedavileri kombine kullanıldığında risk artar.
- İKi ile vakaların az bir kısmında santral hipotiroidi gelişebilir, çoğunlukla ACTH eksikliği ile bireliktedir bu nedenle gözden kaçırılmamalı ve tiroid hormonu replasmanına başlamadan önce kortizol eksikliği tedavi edilmelidir.
- Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile tiroid disfonksiyonu sıklaştır ve sıkılıkla hipotiroidi şeklindedir.
- İKi ve TKİ kombinasyon tedavileri ile tiroid disfonksiyon riski artar.
- İKi veya TKİ ile tiroid disfonksiyon gelişimi anti neoplastik etkinin iyi olduğunu gösterebilmektedir.
- İKi veya TKİ tedavisi öncesinde tiroid disfonksiyonu varlığı veya tedavi sırasında gelişimi ilacın başlanması ya da devamına engel değildir.
- Tanı ve takip için tedaviye başlamadan önce ve tedavi döngüleri sırasında ya da aylık TSH ve sT<sub>4</sub> ölçümü önerilir.
- Hafif vakalar tedavisiz izlenebilir. Tedaviye hipotiroidi aşikar olduğunda başlanılır ve takipte kesilebilir.
- İKi ya da TKİ'de görülen tirotoksikoz, sıkılıkla tiroiditin komponenti olarak gelişir, Graves hastalığı'na (GH) bağlı tirotoksikoz çok nadirdir.
- İmmün rejenerasyon tedavileri (IRT) tiroid otoimmünitesine neden olabilir ve sıkılıkla geç dönemde başlar.
- İRT ile en sık görülen tiroid disfonksiyonu GH'dır.
- Aktif tiroid göz hastalığı ve tirotoksikozun önemli bir risk oluşturacağı kardiyak hastalık varlığında, IRT kontrendikedir. IRT öncesinde bu durumların kontrol ve tedavisi gereklidir.
- Tirotoksikoz 3 aydan fazla sürerse antitiroid tedavi gereklidir. Tedavi yaklaşımı spontan GH ile benzerdir.

## Kaynaklar

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073-126.
2. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenega S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2018;19(4):325-33.
3. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(6):G1-G21.
4. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J.* 2019;8(4):173-85.
5. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, Bellastella G, Centanni M, Cannava S, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(2):219-29.
6. De Leo S, Trevisan M, Moneta C, Colombo C. Endocrine-related adverse conditions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(3):374-81.
7. Tsai K, Ma H, Liang TZ, Xing Y, Chung S, Dorff T, et al. The Combined Effect of Immune Checkpoint Inhibitors and Tyrosine Kinase Inhibitors on Thyroid Function. *Thyroid.* 2024;34(2):158-66.
8. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid.* 2013;23(2):151-9.
9. Drui D, Illouz F, Do Cao C, Caron P. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(5):569-73.
10. Wang Z, Wang H, Bu C, Meng B, Mu Y, Gao S, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: mechanism and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(6):827-38.
11. Muir CA, Menzies AM, Clifton-Bligh R, Tsang VHM. Thyroid Toxicity Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cancer. *Thyroid.* 2020;30(10):1458-69.

## TİROİD DİSİ HASTALIK SENDROMU (TDHS)

### Tanım

Tiroid dışı hastalık sendromu (diğer isimleri ile ötiroid hasta sendromu veya düşük T3 sendromu); ilk olarak 1970'li yıllarda T3 (triyodotironin), T4 (tiroksin) ve TSH (tiroid stimüle edici hormon) ölçümleri için radyoimmunassay kitlerinin geliştirilmesiyle birlikte tespit edilen ve özellikle kritik hastalık nedeniyle serviste/yoğun bakımda yatan hastalardaki tiroid fonksiyon testlerindeki değişimi tanımlayan bir tablodur.

Her ne kadar tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) olarak adlandırılsa da aslında bu tablo tam olarak bir sendrom olmayı yatan hastalarda %70'lere varan oranda gelişen ve hipotalamik-pituitär-tiroid aksında ortaya çıkan değişiklikleri tanımlamaktadır. Düşük T3'ün akut süreçte artmış katabolizmaya karşı bir savunma yanıtı olduğu düşünülmektedir. Hem insan hem de deneyel çalışmalar sonucu kritik durumlarda, hipotalamik ve periferik doku düzeyinde düşük tiroid hormon seviyesi oluşmasının adaptif bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Ancak TDHS'nin uzun süreli kritik hastalıkta patogenezi daha karmaşıktır. Yani, tiroid hormon düzeylerinde sonraki geç evrelerdeki değişiklikler, klinik koşullara bağlı olarak maladaptif olabilir.

### Tanı ve Bulgular

TDHS'de tanı daha çok laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Bilinen herhangi bir tiroid hastalığı bulunmayıp kritik hastalığı olan vakalarda tiroid hormon seviyelerinde anormallilikler saptanmaktadır. TDHS'nin kritik hastalardaki önemi, tablonun bu hastalarda prognostik önem taşımıştır. Buna ek olarak TDHS, hastaların yoğun bakım takibi sonrasında miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve akut inme hastalarındaki kısa ve uzun dönem sağkalımın da bağımsız bir prediktördür.

TDHS'de laboratuvar bulguları farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır (Tablo 25.1 ve 25.2). Hafif hastalıkta total T3 ve serbest T3 düşüklüğü ve bunun tam tersi şekilde rT3 yüksekliği olurken, daha ciddi tablolarda buna T4, serbest T4 ve TSH seviyelerindeki düşüş de eklenebilmektedir. Ayrıca hem deneyel hayvan çalışmalarında hem de klinik çalışmalarında, TDHS sırasındaki doku TH konsantrasyonlarının serum düşük TH konsantrasyonlarını yansımadığını ve çalışılan organa ve hastalık türüne göre azalabileceğini, değişmeden kalabileceğini ve hatta artabileceğini göstermiştir.

TDHS'ye yol açabilecek tiroid dışı akut ve kronik pek çok kritik hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasında uzun süredir bilinen sebepler (pnömoni, uzun süreli açlık, anoreksiya nervosa, sepsis, stres, cerrahi travma, kardiyopulmoner bypass, miyokard infarktüsü, maligniteler, yanıklar, organ nakli, kalp yetmezliği, hipotermi, inflamatuvar barsak hastalıkları, renal yetmezlik ve diyabetik ketoasidoz) bulunmakla birlikte, son yıllarda ortaya çıkan COVID-19 pandemisinin de TDHS'ye yol açtığı pek çok farklı çalışmada gösterilmiştir.

**Tablo 25.1.** Hipotiroidi ve tiroid dışı hastalık sendromunda tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler

	TSH	T4	sT4	T3	rT3
Primer hipotiroidi	↑↑	↓	↓	↓/=	↓
Santral Hipotiroidi	↓/=	↓/=	↓/=	=	↓
TDHS, akut faz	=	=/↑	=/↑	↓	↑
TDHS, kronik faz	↓	↓	↓	↓↓	=/↑
TDHS, iyileşme fazı	=/↑	↓/=	↓/=	↓/=	Değişken

TSH: Tirotropin, T4: tiroksin, sT4: Serbest tiroksin, rT3: Revers triyodotironin

↑: Yüksek, ↓: Düşük, =: Normal, TDHS: tiroid dışı hastalık sendromu

**Tablo 25.2.** TDHS'de tiroid hormon değişimlerinin olası mekanizmaları

Tiroid hormonlarının değişimleri	Olası mekanizmalar
Düşük sT3	Deiyodinaz aktivitesinin inaktivasyonu Malnütrisyon Serbest radikaller Hiperkortizolemi İlaçlar T4 doku alımının azalması Selenyum eksikliği Dolaşımda inhibitörlerin varlığı Sitokinler rT3 artması Bağlayıcı proteinlerin azalması TSH veya etkisinin azalması
Yüksek rT3	Klirensinin azalması Deiyodinaz aktivitesinin inaktivasyonu Doku alımının azalması
Yüksek sT4	Bağlayıcı proteinlerin artması Klirensinin azalması Doku alımının azalması
Düşük sT4	Bağlayıcı proteinlerin azalması Dolaşımda inhibitörlerin varlığı İlaçlar Klirensinin artması TSH veya etkisinin azalması
Düşük TSH	Stres hormonlarının artması İlaçlar Hipotalamik-pitüiter-tiroid aks disregülasyonu Glikozilasyon azalması
Yüksek TSH	İyileşme sonrası olası supresif faktörlerin düzeltmesiyle geçici yükselme

TSH: Tirotropin, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triyodotironin, rT3: Revers triyodotironin

## Patogenez

Hipotalamo-pituiter-tiroid aksı sağlıklı durumlarda geri besleme ile çalışmaktadır. TSH anterior hipofizdeki tirotrop hücrelerden sentezlenir ve pulsatil olarak hafif bir sirkadyen ritm ile salınır. Yarı ömrü bir saat olan TSH, tiroid hormonlarının sentez ve salımındaki tüm yolları aktive etmektedir. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ise TSH sentez ve salımını stimüle eder. T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'ün hem hipotalamus hem de hipofiz üzerine olan negatif geri besleme etkisi ile dolaylı olarak tiroid hormon homeostazı tamamlanmaktadır. Tiroid folikül hücreleri, içinde monoiodotirozin ve diiodotirozine iyonlanacak olan tirozin moleküllerini barındıran tiroglobunu üretmektedir ve bunlar sonrasında tetraiodotironin T<sub>4</sub> ve triyodotironin T<sub>3</sub>'ü oluşturacak şekilde birleştirilmektedir. En fazla bulunan tiroid hormonu olan sT<sub>4</sub>'ün (100 mg/gün) tamamı tiroid bezinde üretilmektedir. Biyolojik aktivitesi çok daha yüksek olan sT<sub>3</sub>'ün (en az 10 kat) ise sadece %20'si tiroid de üretilirken, kalan kısmı periferik dokularda T<sub>4</sub>'ten deiyodinasyonla oluşmaktadır. rT<sub>3</sub> de yine ekstratiroidal deiyodinasyonla oluşmakla birlikte biyolojik olarak inaktiv kabul edilmektedir.

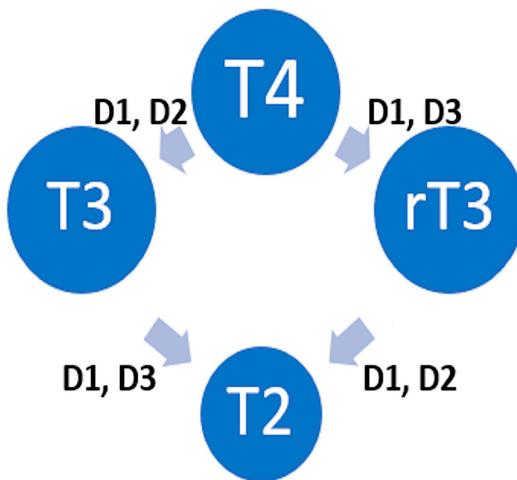
TDHS gelişiminde pek çok farklı mekanizma suçlanmaktadır (Tablo 25.3). Başlangıçta tipik olarak T<sub>3</sub>'te düşüş, buna karşın rT<sub>3</sub>'de artış ve en sonunda T<sub>4</sub>'de düşüş olmakta, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'deki düşüşe rağmen TSH genellikle normal aralıkta kalmaktadır. Akut stres durumunda ilk birkaç saatte T<sub>3</sub> düşüsü ve rT<sub>3</sub> artışı görülmektedir. Erken dönemde T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> dönüşümü engellendiği için T<sub>4</sub> seviyesinde artış olsa da sonraki süreçte T<sub>4</sub> de rT<sub>3</sub> dönüşümü nedeniyle tüketilir.

**Tablo 25.3.** TDHS'de olası patofizyolojik mekanizmalar

Patogenez	Olası Mekanizma
Deiyodinazlar	D1 ve D2 aracılı T <sub>4</sub> -T <sub>3</sub> dönüşümünde azalma D3 ekspresyonu ve enzim aktivitesinde artış
Tiroid hormon reseptör ekspresyonunda azalma	TR $\alpha$ 1/TR $\alpha$ 2 ekspresyon artışı TR ekspresyonu kronik hastalıkta artar, akut hastalıkta azalır.
Sitokinler	IL-6 aracılı D1 down-regülasyonu NF- $\kappa$ B aracılı D1 inhibisyonu/ TR $\alpha$ ve TR $\beta$ 1'de azalma IFN- $\alpha$ ve IL-1: IL-6 aracılı etki
Hipotalamus – pituiter – tiroid aksi	Hipotalamus ve hipofizde tiroid hormon geri besleme dengesinde bozulma TRH'ya bozuk TSH yanıtı TRH ekspresyonunda azalma Hipotalamusta artmış D2 aktivitesi ve T <sub>3</sub> biyoyararlanması İlaçların TRH ve TSH üzerindeki supresif etkileri
Tiroid hormonlarının serum ve/veya hücresel taşıyıcılarındaki değişiklikler	TBG düzeyinde azalma MCT8 ekspresyon artışı
İlaçlar	Dopamin, kortikosteroidler Östrojen, oral kontraseptifler Yüksek doz salisilat, fenitoïn
Selenyum eksikliği?	D1, D2 ve D3 aktivitesinin sınırlanması

## Deiyodinazlar

Deiyodinasyon hem T4'ün T3'e dönüşerek daha aktif bir tiroid hormonunun açığa çıkışmasından hem de T4 ve T3'ün inaktif formlara dönüşmesinden sorumludur (Şekil 25.1). Tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2) ve tip 3 deiyodinaz (D3) olmak üzere üç tip deiyodinaz vardır. Bunlar, iyodürü T4'ten uzaklaştırarak aktive/inaktive eden selenoprotein yapısındadırlar. Tip 1 deiyodinazın en etkili olduğu dış halkada 5' deiyodinasyon olup rT3'ü T2'ye deiyodinize eder. Tip 2 deiyodinaz, 5' deiyodinasyon yapmakla beraber substrat olarak T4'ü tercih eder. Tip 3 deiyodinaz ise iç halkada 5' deiyodinasyon yaparak T3'ü T2'ye ve T4'ü de rT3'e metabolize etmektedir (Şekil 25.1). TDHS'deki majör bulgu olan azalmış T3 seviyeleri karaciğerdeki D1 aktivitesinin azalması ve buna paralel rT3 yıkımında azalmadır. Bunun karşın, kas kökenli D2 aktivitesinin azalmasının da T3'teki akut düşüşte etkisi tartışmalıdır. Ayrıca D3 aktivitesindeki artışın da T3 seviyesindeki düşüşe etkisi bulunmaktadır. D2; beyinde, tiroid de iskelet kasında ve hipofizde bulunur. Böylece T4'ü T3'e ve rT3'ü 3,3'-diyodotironine (T2) dönüştürür. D2'nin T3'e katkıda bulunduğu ve özellikle beyin ile hipofizdeki T3 üretimi için gerekli olduğu düşünülmektedir.



Şekil 25.1. Deiyodinasyon türleri

## Tiroïd Hormon Reseptörleri

Tiroïd hormon reseptörlerinin TDHS'de tiroid hormonlarına azalmış yanıt vermesi de patogeneze katkıda bulunmaktadır olup, septik şokta TR $\alpha$  ve TR $\beta$ 1 ekspresyonunda azalma mevcuttur.

## Sitokinler

TDHS mekanizmasında proinflamatuar sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın rolünün kritik olduğu düşünülmekte olup, anahtar rolün ise IL-6'ya ait olduğu düşünülmektedir. IL-6 seviyeleri sT3 seviyesi ile negatif, rT3 seviyesi ile ise pozitif korelasyon göstermektedir. TNF- $\alpha$ 'nın süreçteki rolü NF-kB'yi aktive ederek hem D1 mRNA'sındaki T3-bağımlı artışı hem de enzimi inhibe etmektedir. İnterferon- $\alpha$  etkisini IL-6 aracılığıyla T3 ve TSH düşüşünün yanı sıra rT3 artışı ile göstermektedir. Bunlara karşın İnterferon- $\gamma$  ve IL-1'in ise çok belirgin etkisi saptanmamıştır.

## Hipotalamus – pituiter – tiroid aksi

TDHS'de TRH'ya TSH yanıtı değişkendir. Ayrıca düşük T3/T4'e karşılık TSH seviyelerinin normal veya düşük olması da dolaşımındaki tiroid hormonlarına hem pituiter hem de hipotalamik yanıtın bozulduğunu göstermektedir. Bu duruma dolaşımındaki steroidlerin ve tedavi amaçlı kullanılan glukokortikoidin sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, deneysel çalışmalarında, beyinde ve özellikle hipotalamusta D2 aktivitesinde artma lokal T3 üretiminde artmaya ve TSH'de anormal baskılanmaya yol açmaktadır. Bu nedenle inflamasyon, muhtemelen artan hipotalamik D2 aktivitesi yoluyla hipofizyotropik TRH nöronlarını inhibe eder, dolayısıyla TDHS sırasında HPT ekseninin hipotalamik down-regülasyonunu açıklayabilir.

## İlaçlar

TDHS gelişen hastaların büyük çoğunluğu kritik hastalar olup, bu hastalar tiroid hormon seviyelerini etkileyebilecek pek çok ilaç alabilmektedir. Örneğin glukokortikoidler ve dopamin TSH supresyonu ve T4-T3 dönüşümünü bozarken, östrojen, oral kontraseptifler, yüksek doz salisilat ve fenitoïn tiroid bağlayıcı globuline tiroid hormonların bağlanması bozarak hormon konsantasyonunu etkilemektedir (Tablo 25.4).

## Selenyum

Selenyum eksikliğinin başta D1 olmak üzere tüm deiyodinazların katalitik aktivitesinde bozulmaya yol açtığı iddia edilse de bu iddiayı destekleyen yeni çalışmalar çıkmamıştır.

**Tablo 25.4.** Yoğun bakım/yoğun bakım dışı kullanılan çeşitli ilaçların tiroid hormonlarına etkileri

İlaç	Mekanizma
Dopamin	TRH'ya TSH yanıtının azalışı ve TSH supresyonu
Kortikosteroidler	Hem basal hem de TRH aracılı TSH salınımı supresyonu, Periferik deiyodinasyon supresyonu
Iyot içeren kontrast maddeler	Karaciğerde T4-T3 dönüşümünde azalma, Tiroid hormon sentez ve salınımı azalı
Amiodaron	Karaciğerde T4-T3 dönüşümünde azalma Tiroid hormon sentez artışı, destruktif tiroidit
Fenitoïn	T4- T3 dönüşümünde artış (düşük fT4, düşük total T4), Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanması supresyonu, tiroid hormon metabolizması artışı, T4'ün hücresel alımının artışı
Heparin	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanması supresyonu, T4'ün hücresel alımının azalı
Propranolol, propiltiourasil	T4-T3 dönüşümünde azalma
Dobutamin, Oktreotid	TSH salınımı supresyonu
Karbamazepin, Rifampin, Fenobarbital	T4 Kliresinde artış
Biotin	İnterferans
Salisilat	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanması supresyonu
Lityum	Tiroid hormon salınım azalı, tiroid glanda iyot girişinin azalı

**TSH:** Tirotropin, **sT4:** Serbest tiroksin, **sT3:** Serbest triyodotironin, **TRH:** Tirotropin uyarıcı hormon

## Ayırıcı Tanı

Tiroïd hastalıkları ile TDHS arasındaki ayırıcı tanı bezen güçlük yaratabilmektedir. TDHS'yi ayırt etmede tiroïd hastlığını düşündüren hikâye ve klinik muayene oldukça önemlidir. Bilinen bir hipotalamo-hipofizer hastlığı olmayan birinde TDHS'yi sekonder hipotiroïdiden ayırt etmek için; normal veya yüksek kortizol, gonadotropin ve normal prolaktin serum düzeyi gibi ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesinden yararlanılabilir. Yine de tanı koymak hastlığın düzelmesine kadar gecikebilir.

Bazı hastalarda TSH düzeyinde yükselme, baskılanmış hipofizer tiroïd aksta düzelmeye işaret eder. Yoğun bakım ünitesinde yatan ve nörolojik problemleri olan hastalarda hipotermi, bradi-kardi, respiratuvar asidoz ve plevral efüzyon gibi klinik olarak hipotiroïdiyi düşündüren bulgular ile santral hipotiroïdi düşünülse bile TDHS'nin de ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gereklidir.

Yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce hipotiroïdizm olduğu bilinmeyen hastalarda, primer hipotiroïdizm tanısı zor olabilir, çünkü yoğun bakım ünitesindeki hastaların çoğunda TDHS nedeniyle serum tiroïd hormonları, özellikle T3 azalır. Primer hipotiroïdizm ve TDHS kombinasyonu olan hastalarda serum TSH konsantrasyonu hala yüksektir ve levotiroksin tedavisine yanıt verir. Bununla birlikte, hipotiroïdizmi olan hastalardan, özellikle dopamin veya yüksek dozlarda glukokortikoidler verilenlerde, hastlığın akut fazında yüksek serum TSH konsantrasyonunun düşebileceği akılda tutulmalıdır. Düşük serum T4'le birlikte yüksek serum TSH, hipotiroïdizmin göstergesi olabilir, fakat bu kombinasyon TDHS'dan iyileşen hastalarda da görülebilir.

Hipertiroidizmden şüphelenilen (örneğin, paroksismal atriyal fibrilasyonu olan hasta bir hastada) ve yüksek veya yüksek normal serbest T4 ile TSH <0,05 mU/L olan hastalarda, hipertiroidizm ile TDHS arasında ayrılmaya yardımcı olmak için total T3'ü (ve bazen total T4'ü) ölçmek gerekebilir. Hipertiroidizmden şüphelenilen kritik hastalarda (TSH genellikle <0,01 ancak 0,05 mU/L kadar yüksek olabilir ve normal veya yüksek normal serum T4 ve/veya T3), TDHS 'den iyileşikten sonra yeniden değerlendirme planıyla birlikte antitiroïd ilaç tedavisi önerilebilir.

## Edinilmiş geçici santral hipotiroïdizm:

Şiddetli TDHS olan hastalar geçici santral hipotiroïdizme sahip olabilir. Bu durum aşağıdaki gözlemlerle desteklenmektedir:

- Tiroid dışı hastlığı olan hastalarda, diğer nedenlere bağlı santral hipotiroïdizmi olanlara benzer şekilde, geceleri serum TSH konsantrasyonlarında künt bir artış olur, ancak genellikle TRH'ye normal bir serum TSH yanıtı vardır.
- TSH biyoaktivitesini azaltabilen TSH glikozilasyonundaki anomalilikler, tiroid dışı hastlığı olan hastalarda ve ayrıca santral hipotiroïdizmi olan hastalarda bulunmuştur.
- Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki TRH mRNA, bir raporda tiroid dışı hastalıktan ölen hastalarda azalmış ve ölüm öncesi serum T3 ve TSH konsantrasyonları ile koreledir.
- Kritik hastlığı olan hastalarda TRH (protirelin) infüzyonu serum TSH, T4 ve T3 konsantrasyonlarını yükseltir.

## Tedavi

Uzun süreli kritik hastalığı olanlarda tiroid hormon konsantrasyonlarını normalleştirmeyi amaçlayan müdahalelerin yararlı olup olmadığı şimdije kadar tatmin edici bir şekilde yanıtlanamamıştır. Genel olarak, düşük serum T3 ve/veya düşük T4 konsantrasyonları olan kritik hastalarda tiroid hormon replasmanı faydalı görünmemektedir. TDHS sadece hastalık sırasında azalan serum tiroid hormon (TH) konsantrasyonlarıyla sınırlı değildir, aynı zamanda TH metabolizmasındaki organ ve dokuya özgü karmaşık değişiklikleri içerir. Dolayısıyla serumdaki TH konsantrasyonlarını düzeltmek doku TH konsantrasyonlarını ve TH lokal etkisini düzeltmek demek değildir.

Düşük serbest T4 indeksi ve serbest T3 indeks seviyeleri olan yanık hastalarında yapılan randomize bir çalışmada, T3 replasmanın placebo ile karşılaştırıldığında mortalite veya metabolik hız üzerinde etkisi olmamıştır. Bir başka çalışmada, düşük serum T4 konsantrasyonları olan 23 kritik hastaya T4 uygulanması, mortaliteyi veya sonucu değiştirmemiştir. Hayvan deneyleri ve bazı klinik deneyimler, kardiyopulmoner bypass durumunda T3 replasmanın faydalı olduğunu gösterse de klinik çalışmalar bunu doğrulamamaktadır. Bu hastalarda aritmi insidansı, ameliyattan sonraki 24 saat boyunca inotropik veya vazodilatör ilaç ihtiyacı veya perioperatif morbidite ve mortalite açısından T3 replasmanı alanlar ve placebo alanlar arasında fark saptanmamıştır.

Tartışmalı bir konu da kalp yetmezliği olan hastalarda tiroid hormon tedavisinin yeri olup olmadığıdır. Dilate kardiyomiyopatili hastalarda yapılan küçük bir randomize kontrollü çalışmada, orta süreli (3 aylık) levotiroksin tedavisinin kardiyak performans üzerinde faydalı etkilerini göstermiştir. Buna karşın diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise, tiroid hormonu analogu 3,5 di-iyodotiropropionik asidin, kalp yetmezliğinde semptomatik faydaya dair kanıt olmamasına rağmen sadece bazı hemodinamik değişkenleri iyileştirdiğini gösterilmiştir. Bu konuda çalışma sayısı yetersizdir.

Son olarak, hipotalamik nöropeptitler (growth hormone releasing hormone, growth hormone releasing peptide 2, gonadotropin releasing hormone, ve TRH), ön hipofiz bezini uyarmak ve böylece plazma konsantrasyonları ve hormon pulsatilitesi açısından endokrin işlevi eski haline getirmek amacıyla uzun süreli kritik hastalığı olan hastalarda kullanılmıştır. Bununla birlikte, hipotalamik nöropeptitlerle yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda hasta içermektedir. Şu anda, bu nöropeptitler ile tedavinin morbidite ve mortalite açısından klinik fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir.

Özetle, YBÜ'de TDHS 'lu hastalarda tiroid hormon tedavisinin etkinliği hakkında henüz kesin bir sonuca varılamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında TDHS'de tiroid hormonu replasmanı öneren kanita dayalı bir fikir birliği veya kılavuz yoktur.

## Prognоз

TDHS olan hastalarda tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin büyülüklüğü, hastalığın ciddiyetine göre değişir. Ciddi sistemik hastalığı olanlarda uzamış fazda düşük T3 ve T4, artmış mortalite ve morbidite ile seyreder ve kötü prognoza işaret eder. Serum T4 düşüklüğü, hormon eksikliğinin bir sonucu olmaktan çok muhtemelen kritik hastalarda multi organ yetersizliğinin göstergesidir. Yine rT3 düzeyi ile mortalite arasında ilişki izlenmiştir. Ciddi derecede hasta olmayan yaşlı populasyonda rT3 ile yaşam beklenisi arasında ters ilişki izlenmektedir.

Akut hastalığın başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde dolaşımındaki T3'teki düşüşün büyülüğu, hastalığın ciddiyetini yansıtır ve mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda da normal tiroid fonksiyonu olanlara kıyasla şiddetli TDHS vakalarında, yoğun bakım ünitesine kabul veya ventilasyon ihtiyacı riskinde artış tespit edilmiştir.

15 bine yakın hastanın dahil edildiği bir meta analizde kardiyovasküler hastalıkları olanlarda TDHS, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak mortalite riskinde artış ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Yine bir meta analizde, düşük T3 ve normal T3 olan kronik böbrek yetmezliği olan hastaların mortalitesi karşılaştırılmış ve düşük T3 grubunda mortalite, normal T3 grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Bununla birlikte, düşük serum T3 düzeylerinin kritik hastalarda yararlı olabileceği dair bazı kanıtlar vardır. Kritik derecede YBÜ hastalarında erken ve geç parenteral beslenmenin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, bir hafta süreyle beslenme eksikliğini tolere etmek, daha az komplikasyon ve organ yetmezliğinden daha hızlı iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Beslenme açığını bir hafta tolere eden hastalarda TSH, T4, T3 ve T3/ters T3 (rT3) oranları daha düşük bulunmuştur ve daha düşük T3 ancak daha yüksek T4, daha fazla erken YB taburculuğu olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler, açlık ve hastalık sırasında T4'ten T3'e dönüşümün inaktivasyonunun yararlı bir adaptasyon olabileceği düşündürürken, daha kritik hastalarda “kazanılmış santral hipotiroidizm” nedeniyle çok düşük T4 seviyeleri, zararlı sonuçlarla ilişkilidir.

### TEMĐ Önerileri

- Tiroid hastalığı klinik şüphesi olmadan, YB hastalarında TFT istenmesi gerekliliğinden kaçınmalıdır.
- Kritik hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan şüphelenildiğinde, tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek başına serum TSH ölçümü yetersizdir. TSH ve serbest T4'ün birlikte ölçümünü önerilir. Bazı klinisyenler, karar vermeyi hızlandırmak için ilk test sırasında total T3 ve total T4'ü de ölçer. Bununla birlikte, teşhis hala şüpheli olabilir.
- Tanida total ve sT3 düzey düşüklüğü esastır. Hastalığın ciddiyeti ve süresi ile ilgili olmak üzere sırası ile T4 ve TSH'de düşebilir.
- Bazı TDHS hastalarında iyileşme dönemlerinde TSH düzeyinde 20 mU/L'ye varan yükselmeler olabilir. Hipotiroidizmden şüphelenilen ve düşük serbest T4 ile TSH ≥20 mU/L olan kritik hastalar tiroid hormon replasmanı ile tedavi edilmeli ve iyileştiğten sonra yeniden değerlendirilmelidir.
- Düşük serbest T4 ve total T3'ü olan ve alta yatan bir primer tiroid bozukluğu yokmuş gibi görünen kritik hastalarda, tiroid hormonu ile tedavi edilmemesi önerilmektedir (Grade 1B).
- Koroner arter bypass grefti (CABG) uygulanan daha önce ötiroid olan hastalarda, ameliyatdan hemen sonra tiroid hormonu ile tedavi edilmesi önerilmemektedir (Grade 1A).
- Hipertiroidizmden şüphelenilen kritik hastalarda (TSH genellikle <0,01 ancak 0,05 mU/L kadar yüksek olabilir ve normal veya yüksek normal serum T4 ve/veya T3), TDHS 'den iyileştiğten sonra yeniden değerlendirme planıyla birlikte antitiroid ilaç tedavisi önerilebilir (Grade 2C).
- Alta yatan hastalığın düzeltmesinden sonra TFT yenilenmelidir. Ayrıcısı tanida santral hipotiroidi düşünüldüğünde diğer hipofiz hormon düzeyleri ve özellikle kortizol ile tanı desteklenebilir.

## Kaynaklar

- Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):329-334. doi:10.1210/jcem.82.2.3745
- Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care.* 2009;13(5):1-10. doi:10.1186/cc8043
- Wang YF, Heng JF, Yan J, Dong L. Relationship between disease severity and thyroid function in Chinese patients with euthyroid sick syndrome. *Med (United States).* 2018;97(31):1-5. doi:10.1097/MD.00000000000011756
- Iervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: From basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med.* 2013;8(SUPPL. 1):71-74. doi:10.1007/s11739-013-0911-4
- Patki V, Kumbhojkar A, Khilnani P. Sick euthyroid syndrome: A myth or reality. *J Pediatr Crit Care.* 2017;4(4):44. doi:10.21304/2017.0404.00213
- Golombok SG. Nonthyroidal Illness Syndrome and Euthyroid Sick Syndrome in Intensive Care Patients. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):413-418. doi:10.1053/j.semperi.2008.09.010
- Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin.* 2019;35(2):375-388. doi:10.1016/j.ccc.2018.11.012
- Zou R, Wu C, Zhang S, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(October):1-7. doi:10.3389/fendo.2020.566439
- Czarnywojtak A, Ochmańska A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(7):747. doi:10.17219/ACEM/139622
- Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res.* 2022;50(2). doi:10.1177/03000605221082898
- Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(2):212-220. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02395.x
- Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Van Toor H, Visser TJ, Van Den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3202-3211. doi:10.1210/jc.2002-022013
- Rodriguez-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):821-827. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03102.xKlemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333:1522.
- Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:816.
- Ross DS, Cooper DS, Mulder J E. Thyroid function in nonthyroidal illness. Retrieved Aug 09, 2022. from <http://www.uptodate.com/contents/> Thyroid function in nonthyroidal illness.
- Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation* (2021) 44:1597–1607.
- Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982; 10:870.
- Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1.
- Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333:1522.
- Durmuş B, Başer H, Çakır B. Nontiroidal hastalık sendromu. *Ankara Med J,* 2021;(4):687-700.
- Zheng J, Cui Z, Shi N, et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis is associated with the severity of prognosis in hospitalized patients with COVID-19. *BMC Endocr Disord* 2021; 21:228.
- Wang B, Liu S, Li L, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology.* 2017;226:1-10.
- Xiong H, Yan P, Huang Q, et al. A prognostic role for non-thyroidal illness syndrome in chronic renal failure: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 2019;70:44-52.
- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506.
- Langouche L, Vander Perre S, Marques M, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1006.
- McKeever L, Peterson SJ, Lateef O, et al. Higher caloric exposure in critically ill patients transiently accelerates thyroid hormone activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(2):523-33.



## GEBELİK ve HİPOTİROİDİ

Gebelikte tedavi edilmeyen hipotiroidizm maternal ve fetal komplikasyonlarla birliktedir. Gebelik sırasında hipotiroidizm ortaya çıktığında veya önceden tedavi edilmiş hipotiroidizmi olan kadınlar hamile kaldığında dikkate alınması gereken birkaç önemli konu vardır. Gebelikte hipotiroidi prevalansı, aşıkâr hipotiroidizm için %0,3-0,5 ve subklinik hipotiroidizm için %2-3 olarak bildirilmektedir. Tiroid otoantikor pozitifliği sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda %5-15 civarındadır ve iyodu yeterli bölgede gebelikte hipotiroidizmin en sık nedeni OİTH'dir. TSH düzeyi yüksek gebe kadınların %30-60'ında tiroid peroksidaz (TPO) antikoru yüksektir.

Hipotiroidizme ait belirti ve bulgular gebelik dışı dönemden çok farklı değildir. Hastaların büyük bir kısmı semptomzsuzdur. Oluşan bazı semptomlarsa gebelik ile ilişkilendirilir. Bu nedenle obstetrik bakım veren hekimin, gebe ilk defa başvurduğunda tiroid hastalığı için tarama yapması gereklidir.

### Gebelikte Hipotiroidi Tanısı

Hipotiroidizme tanı yaklaşımı temel olarak gebelik dışı dönemde farklı değildir. Ancak gebelikte değişen tiroid fizyolojisi nedeniyle (İlk trimesterde pik yapan HCG nin tiroid bezini uyarıcı etkisiyle total T3 ve T4 düzeylerinde artma ve daha düşük TSH düzeyleri gözlemlenir. Ayrıca artan TBG de total T3 ve Total T4 seviyelerinde artışa yol açar.) gebelikte tanı için trimester spesifik TSH referans aralıklarını kullanmak gereklidir. Buna göre gebe kadınlar için tanı popülasyon ve trimester-spesifik TSH referans aralıkları kullanılarak tanımlanan yükselsmiş serum TSH konsantrasyonunun bulunmasına dayanır. Populasyon çalışmalarında farklı değerler görülmekle birlikte gebelik sırasında serum TSH konsantrasyonu için üst referans sınırı ilk trimesterde 2.5 mU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 3.0 mU/L olarak tanımlanmıştır. Trimester spesifik üst sınırlar verilemiyorsa TSH üst sınırı  $> 4.0$  mU/L alınır.

TSH yüksekliği saptanan bir kadında, mutlaka sT4 düzeyi de bakılarak subklinik veya aşıkâr hipotiroidizm varlığı doğrulanmalıdır. Gebelikte artmış TSH ( $>2,5$  mU/L) düzeylerine eşlik eden azalmış T4 düzeyleri aşıkâr hipotiroidi varlığını ifade eder. Serum TSH düzeyi 10 mU/L üzerinde olan hastalar, T4 düzeylerine bakılmaksızın aşıkâr hipotiroidi olarak kabul edilmelidir.

Subklinik hipotiroidizm serum TSH düzeyi 2,5-10 mU/L aralığında olup, sT4 düzeyi normal olan hasta için kullanılan tanımlıdır. Ayrıca TPO antikor pozitif olan ve subklinik hipotiroidizmi olan kadınların gebelik komplikasyonları riski, TPO antikor negatif olanlara göre daha yüksektir.

Izole hipotiroksinemi ise, gebelik normlarına göre 2,5 persentil altında sT4 değeri (düşük sT4) ve beraberinde TSH değerinin normal olması durumudur. Gebelikte nispeten sık karşılaşılan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda bu durum gebelik komplikasyonları (erken doğum, makrozomi,

gestasyonel diyabet) ile ilişkilendirilse de, nörogelişimsel fonksiyonlar üzerine etkileri tartışmalıdır. İzole hipotiroksineminin LT4 ile tedavisinin gebelik komplikasyonları ve nörogelişimsel fonksiyonlar için yararlı olduğuna dair literatürde halen yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, mevcut veri rutin LT4 tedavisini önermemektedir. Ancak bu hastalarda olşabilecek gebelik komplikasyonları için gebenin iyot durumu ve tiroid otoantikor pozitifliği bilinmelidir. Bu kadınlara öncellikle optimal iyot desteginin yapılması konusunda bütün uzmanlar hem fikirdir. Bu, ülkemiz için 100-150 µg/gün iyot desteği verilmesi anlamına gelir.

Diger hipotiroidizm hastalarında olduğu gibi santral hipotiroidizmi olan bir gebede sadece TSH ile değerlendirme yapmak uygun değildir. Santral hipotiroidizmi olan gebelerde sT4 düzeyi ile değerlendirme yapılmalıdır.

Hipotiroidi açısından TSH ile tarama yapılan gebede serum TSH değeri trimestere özgü normal alt sınır ile 2,5 mU/L arasında ise birşey yapmaya gerek yoktur. Serum TSH >2,5 mU/L ise TPO antikorlarını ölçülür ve gerekliyse tedavi başlanır. TSH >4 mU/L ise hipotiroidizm derecesini belirlemek için serbest T4 ölçümü yapılır.

## Gebelikte Hipotiroidizm Komplikasyonları

Komplikasyonlar biyokimyasal bozukluğun şiddeti ile ilişkilidir. Aşikar hipotiroidizmi olan gebelerde; preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon, plasenta dekolmanı, düzensiz fetal kalp atımı, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, artmış sezaryen oranı, doğum sonrası kanama, perinatal morbidite ve mortalite, çocukta nöropsikolojik ve bilişsel bozukluk görülebilir.

## Gebelikte Hipotiroidi Tedavisi

Gebe bir kadında aşikar hipotiroidi en erken ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Bir gebe kadının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada LT4 tedavisi altındaki gebelerde TSH yüksekliğinin derecesi ile orantılı olarak gebelik kayıplarının arttığı, TSH'nın normal olduğu gebelerde bu risk artışının söz konusu olmadığı gösterilmiştir. Her ne kadar belirgin hipotiroidizmi olan gebe kadınlarda obstetrik sonuçları veya çocuk gelişimini iyileştirmek için LT4 müdahalesinin prospektif, randomize bir araştırması etik dışı olması nedeniyle yapılmamış olsa da, mevcut veriler gebelik sırasında şiddetli hipotiroidizmi tedavi etmenin faydalarnını doğrulamaktadır.

Subklinik hipotiroidizm ile ilgili riskler aşıkâr hipotiroidi kadar net bilinmemektedir. Çok sayıda retrospektif çalışmada, subklinik hipotiroidi ile maternal ve fetal olumsuzluk riski tanımlanmıştır. Yine bir metaanalizde subklinik hipotroidili gebelerde levotiroksin tedavisi ile gebelik kayıpları ve neonatal ölümlerin önüne geçildiği görülmüştür.

Klinisyenin potansiyel riskleri gözeterek LT4 tedavisi lehinde düşünmesi önerilir. Şu ana kadar yapılan randomize placebo kontrollü çalışmalarla, LT4 tedavisinin anti-TPO pozitif subklinik hipotiroidide obstetrik riskleri azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda LT4 tedavisi önerilmelidir. Ancak, antikor negatif subklinik hipotiroidide obstetrik risk çalışmalarına ait veriler çelişkilidir. Riskin arttığını veya değişmediğini öne süren çalışmalar vardır. Bu nedenle, antikor negatif subklinik hipotiroidi olgularında tedavi gerekliliği konusu hâlen tartışımalıdır.

Normal gebelik seyri sırasında, maternal ve fetal ötiroidizmi sağlamak adına tiroid bezinin hormon salımında %30-50 oranında artış olur. Bu nedenle, hipotiroid annelerde artmış tiroid hormon ihtiyacı gözetilerek almakta olduğu LT4 dozu artırılmalıdır. Doz artışı ihtiyacı hipotiroidinin etiyolojisine göre değişmektektir. Fonksiyonel tiroid dokusu olmayan, ablasyon (cerrahi veya RAI tedavisi sonrası) yapılmış olan kadınlarda, doz artış ihtiyacı ve miktarı Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidisi olan kadınlara göre daha yüksektir. Gebelik varlığı doğrulanır doğrulanmaz, hipotiroidizmin fetüs üzerine olabilecek risklerini göztererek LT4 dozu da artırılmalıdır. Gebelik şüphesinde doz artırım şeması hastaya anlatılmalı ve en kısa sürede hekimine başvurması önerilmelidir.

Tiroid hormonlarının uzun yarılanma ömrü gözetildiğinde, gebelik varlığı durumunda hastaya haftanın iki günü, günlük dozun iki katının önerilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bu şekilde bir yaklaşım; günlük %29'luk bir doz artımına denk düşmektedir. Bir diğer yaklaşım da günlük dozun %25-30 oranında artırılmasıdır. Gebelik planlayan veya daha geniş bir tanımlama ile doğurganlık potansiyeli olan hipotiroid kadın hastalarda, LT4 tedavi altında TSH değerinin <2,5 mU/L tutulması önerilmektedir. Gebelikte ihtiyaçtan fazla levotiroksin dozu erken doğum ile ilişkilidir.

Santral hipotiroidizmi olan gebelerde, LT4 dozunun% 25-50'lük bir artışı tavsiye edilir ve fetal riskleri en aza indirmek için normal aralığın üst çeyreğinde bir sT4 düzeyi hedeflemek daha olumluştur.

## Gebelikte Hipotiroidi Takibi

Gebelikte, ilk 24 haftalık dönemde takip sıklığının dört haftada bir olması önerilmektedir. Daha sonraki dönemde doz ihtiyacının değişmediği gözetildiğinde, doğuma kadar olan sürede sadece bir kez değerlendirme yapılması yeterlidir. Doğum gerçekleştikten sonra, tiroid hormon dozu gebelik öncesi doza azaltılmalı ve postpartum 6. haftada TSH kontrolü yapılmalıdır. Gebelikte hipotiroidizmin LT4 ile tedavisinde hedef, TSH değerinin trimester spesifik değerlere uygun şekilde normalize edilmesi önerilir.

## Gebelik ve Kronik Tiroidit

Gebelik öncesi dönemde, anti-TPO pozitif ötiroid kadın hastada gebelik süresince TSH yükselmesi riski %20 olarak bildirilmiştir. Her ne kadar bu hastalarda takip sıklığının ne olması gerekligi konusunda veri olmasa da TSH yüksekliğinin gebelik sırasında olası riskleri nedeni ile bu hastaların gebeliğin özellikle ilk 24 haftası boyunca 4-6 haftada bir izlenmesi uygun gözükmektedir.

## Gebelik ve Laktasyonda İyot Alımı

Gebe veya laktasyonda olan kadınlarda günlük iyot alımı 250 µg/gün olmalıdır. Türkiye'de standart iyotlu tuz tüketen bir gebede, günlük iyot alımının ortalama 100-150 µg/gün olduğu varsayılığında, 100-150 µg/gün tuz kısıtlaması yapılan gebede 200 µg/gün iyot desteği yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman W, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.
2. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1129.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W: Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081.
4. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Han C, Wang X, Liu X, Fan Y, Bao S, Teng W. *Thyroid*. 2014;24(11):1642.
5. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross HA, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4382-90. Epub 2013 Sep 13.
6. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;322(7):632.
7. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T . Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):825.
8. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H . Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4227.
9. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb;366(6):493-501.
10. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017;376(9):815.
11. Ramezani Tehrani F, Nazarpour S, Behboudi-Gandevani S. Isolated maternal hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Sep;50(7):102057. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102057.
12. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
13. Chen Y, Luo ZC, Zhang T, Fan P, Ma R, Zhang J, Ouyang F Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):339.
14. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2725-33. Epub 2013 Jun 6.
15. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):560.
16. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, Dunlop D, Robinson A, Vaidya B, Lazarus JH, Thomas S, Dayan CM, Okosiemie OE. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3895–3902.
17. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):34. Epub 2021 Feb 27.

18. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:580-90.
19. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, Donovan LE. Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid*. 2021;31(5):841.
20. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM: Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014; 24: 1670–1751.
21. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):158-171. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z.
22. Anaforoğlu İ, Algün E, İnceçayır Ö, Topbaş M, Erdogan MF. Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation. *Br J Nutr* 2016;115:405-10.
23. Oral E, Aydogan Mathyk B, Aydogan BI, Acikgoz AS, Erenel H, Celik Acioglu H, Anik Ilhan G, Dane B, Ozel A, Tandogan B, Cakar E, Isci H, Kayan B, Aslan H, Ekiz A, Sancak S, Celik A, Yoldemir T, Uzun O, Erdogan MF. Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? *Gynecol Endocrinol* 2016;32:188-92.



## GEBELİK VE HİPERTİROİDİ

Tiroid disfonksiyonu önemli bir halk sağlığıdır. Kadınlarda, erkeklerde kiyasla 5-10 kat daha fazla görülür ve tahmini insidans %12 kadardır. Tiroid patolojisi, kadın doğurganlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir ve annede tedavi edilmemiş veya kötü tedavi edilmiş hipertiroidizm, fetal gelişimi ve gebelik sonucunu etkileyebilir. Gebelikte tiroid hastalığının tanısı, normal gebeliğe eşlik eden tiroid fizyolojisi ve tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler nedeniyle zor olabilir. Gebeliğin erken dönemlerinde yüksek serum insan koryonik gonadotropin (hCG) konsantrasyonları ve hatta hipere-mezis gravidarumlu veya çoğul gebelikleri olan kadınlarda daha da yüksek konsantrasyonlar, gebeliğin geçici subklinik veya nadiren aşık hipertiroidizme neden olabilir. Gebelikte hipertiroidi %0,05-3 kadında saptanır. Gebelik sırasında hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Gebelik sırasında, aşık hipertiroidizm nispeten nadirdir ve tüm gebeliklerin %0,1-1'inde saptanır. Graves hastalığı, gebelikte ilk olarak ortaya çıkabilir veya nadiren önceden hipertiroidizmi olan hastada nüks edebilir. Toksik adenom, toksik multinodüler guatr (TMNG) daha az sıklıkla saptanır. Hipertiroidinin kendisi ve/veya hastalığı tedavisi gebelik sürecini ve sonlanımını olumsuz etkileyebilir.

### Klinik Belirtiler

Taşikardi, sıcak intoleransı ve terleme artışı dahil olmak üzere gebelikle ilişkili nonspesifik semptomların çoğu hipertiroidizm ile ilişkili semptomlara benzerdir. Ek olarak anksiyete, el titremesi ve normal veya artan istahaya rağmen kilo kaybı da görülebilir. Guatr ve oftalmopati gibi spesifik bulgular Graves hipertiroidizmini düşündürür. Kötü kontrol edilen aşık hipertiroidizm ile komplike gebelikte, spontan düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, preeklampsı ve kalp yetmezliği sikliği artmıştır. Luewan ve arkadaşlarının yaptığı, aşık hipertiroidizm ile komplike olan 180 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, 360 kontrol ile karşılaşıldığında, daha yüksek oranda maternal hipertansiyon ve 1.3 ila 1.4 kat artmış fetal büyümeye geriliği, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riski bulunmuştur. Casey ve arkadaşlarının subklinik hipertiroidizmi olan 433 kadında yaptıkları bir çalışmada olumsuz gebelik sonuçlarına dair bir kanıt bulunmamıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hamileliğin 4 ila 8. haftaları arasında subklinik hipertiroidizmi olan kadınlarda spontan düşük insidansı daha düşük bulunmuştur.

### Ayırıcı Tanı

Birincil amaç, Graves hastalığını Human korionik gonadotropin (hCG) aracılı hipertiroidizmden ayırmaktır. İki bozukluk tipik olarak klinik, fizik muayene bulgularına ve laboratuvar testlerine göre ayırt edilebilir. Herhangi bir nedenden kaynaklanan hipertiroidizm gebeliği zorlaştırbilse de, Graves hastalığı ve gestasyonel geçici tirotoksikoza bağlı hCG aracılı hipertiroidizm (gebeliklerin yüzde 1 ila 3'ü) en yaygın olanlardır. Tirotoksikozun diğer nedenleri olan sessiz veya subakut tiroidit, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, gebelikte daha az görülür.

Graves hastalığı; hipertiroidizm, guatr, orbitopati ve bazen pretibial veya lokalize miksödem olarak adlandırılan bir dermopatiden oluşan bir sendromdur. Hipertiroidizm, Graves hastalığının en yaygın özelliğidir ve hemen hemen tüm hastaları etkiler. Klinik muayenede oftalmopati varlığı, laboratuvar testinde TSH reseptör antikor (TRAb) pozitifiği, diğer hipertiroidizm nedenlerinden ayırrır. Tiroid bezi genellikle diffüz olarak büyümüştür. Klinik tanının belirsiz olduğu durumlarda, üçüncü nesil tirotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobulin (TBII) testi veya tirotropin uyarıcı immünoglobulin (TSI) testi kullanılarak TRAb'lar ölçülmelidir. TRAb, Graves hastalığı olan hastaların yüzde 96 ila 97'sinde pozitiftir ve bu nedenle TRAb'ların varlığı Graves hastalığı tanısını doğrular. Tiroid doppler ultrasonunda artmış kan akımı Graves hastalığını düşündürür. Tiroid radyonüklid görüntülemesi tipik olarak gebe olmayan hastalarda Graves hastalığını tiroiditten ayırt etmek için yapılır. Bununla birlikte, hamile kadınlarda radyonüklid görüntüleme kontrendikedir.

İnsan kordonik gonadotropin aracılı hipertiroidizm; hCG'nin etkilerinin aracılık ettiği hipertiroidizm, gestasyonel geçici tirotoksikoz (GTT), hiperemezis gravidarum ve trofoblastik hipertiroidizmi içerir. Normal gebelik sırasında, hCG konsantrasyonları döllenmeden hemen sonra yükselir ve gebeliğin 10 ila 12. haftalarında zirveye ulaşır, ardından düzeyler düşer. İnsan kordonik gonadotropin ve TSH'nin beta alt birimleri arasında önemli bir homoloji vardır. Sonuç olarak, hCG zayıf tiroid uyarıcı aktiviteye sahiptir ve en yüksek serum hCG konsantrasyonları döneminde hipertiroidizme neden olabilir. Guatr, hCG aracılı hipertiroidizmin klasik bir klinik özelliği değildir, ancak mevcut olabilir.

Gestasyonel geçici tirotoksikoz, zirve hCG konsantrasyonları sırasında (10 ila 12 haftalar civarında), total serum T4 ve T3 konsantrasyonları artması sonucu ortaya çıkar. Genellikle normal aralığın hafifçe üstünde serum serbest T4(sT4) konsantrasyonları ve hafif düşük serum tiroid uyarıcı hormon(TSH) konsantrasyonları ile karakterize subklinik veya hafif aşıkar hipertiroidizm görülebilir. İlk trimesterin sonuna doğru ortaya çıkar ve hCG üretimi düştükçe, 14 ila 18. gebelik haftalarında, varsa semptomlar ve tiroid hiperfonksiyonu normale gelir.

Hiperemezis gravidarum, gebeliklerin yüzde 0,1 ila 0,2'sinde görülen, hamileliğin erken döneminde yüzde 5 veya daha fazla kilo kaybıyla ilişkili bir mide bulantısı ve kusma sendromudur. Hiperemezis gravidarum gelişen kadınların serum hCG ve estradiol konsantrasyonları normal gebe kadınlara göre daha yüksektir ve hCG'leri daha fazla tiroid uyarıcı aktiviteye sahiptir. Bu nedenle, serum TSH konsantrasyonları genellikle normal gebe kadınlardakinden daha düşüktür. Bu kadınların birkaçında da yüksek serum serbest T4 konsantrasyonları vardır ve bu nedenle aşıkar hipertiroidizm vardır. Hiperemezis gravidarumun geçici hipertiroidizmini diğer nedenlerin hipertiroidizminden ayıran özellikler bulantı ve kusmanın olması, guatr ve oftalmopatinin ve taşkardi, hiperdefekasyon, kas güçlüğü, titreme gibi yaygın semptom ve bulguların olmamasıdır. Ek olarak, hiperemezis gravidarumu kadınlarla serum serbest T4 konsantrasyonları minimal düzeyde yükselir ve serum T3 konsantrasyonları yükselmeyebilir, oysa Graves hastalığından kaynaklanan gerçek hipertiroidizmi olan hamile kadınlarda her ikisi de genellikle yükselir. Hiperemezis gravidarumu kadınarda tiroid hiperfonksiyonu genellikle tedavi gerektirmez çünkü hafiftir ve hCG üretimi düştükçe azalır. Tiroid hiperfonksiyonu gibi, kusma da serum hCG ve östradiol konsantrasyonlarındaki artış orantılıdır ve östradiolin neden olduğu düşünülmektedir. Aşıkar hipertiroidizm birkaç haftadan fazla veya ilk trimesterden sonra devam ederse, muhtemelen hCG aracılı olmadığı düşünülür.

Hipertiroidizm, gestasyonel trofoblastik hastalıkta da ortaya çıkabilir. Molar gebelik, iyi huyludur ancak koryokarsinoma da yol açabilir. Her ikisinde de yüksek serum hCG konsantrasyonları ve anormal hCG izoformları görülür. Trofoblastik hastalığın neden olduğu hipertiroidizmi olan birçok hasta normal bir tiroid bezine sahiptir ve tiroid hormonu fazlalığının çok az semptomu vardır. Trofoblastik hastalığı olan kadınların yaklaşık yüzde 55 ile 60'ında tanı anında klinik olarak belirgin hipertiroidizm vardır ve bu ciddi olabilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda hipertiroidizm ve diffüz guatrın daha tipik klinik bulguları vardır, ancak oftalmopati mevcut değildir. Hiperemezis gravidarumda olduğu gibi bulantı ve kusma baskın olabilir.

Ailevi gestasyonel hipertiroidizm, bir aileden, hCG'nin fizyolojik konsantrasyonlarına aşırı duyarlı olan mutant bir tirotropin reseptörü nedeniyle tekrarlayan gestasyonel hipertiroidizm olarak tanımlanmıştır.

## Laboratuvar Bulguları

Normal gebelik sırasında tiroid fizyolojisindeki değişiklikler nedeniyle tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması zor olabilir. Gebeliğin geçici tirotoksikozu normal bir fizyolojik bulgu olarak kabul edilir. Gerçek subklinik hipertiroidizm meydana gelebilir, ancak tipik olarak gebelik sırasında olumsuz sonuçlarla ilişkili değildir ve tedavi gerektirmez. Normal gebelik sırasında tiroid fonksiyon testleri, hamile kadınlar için popülasyona dayalı, trimestere özgü TSH ve T4 referans aralıkları kullanılarak yorumlanmalıdır. Birinci trimesterde belirgin aşikar hipertiroidizmi olan çoğu gebe kadının serum TSH'si asemptomatik sağlıklı gebelerde görülenin altındadır ve genelde  $<0,01 \text{ mU/L}$  olarak izlenir. Serbest T4(sT4) normal trimester spesifik aralıkların üzerindedir ya da total T3 ve T4 düzeyi üst limitin 1,5 kat üzerindedir. Birkaç popülasyon çalışmásında, ilk trimesterde sağlıklı gebe kadınlarda TSH için referans aralığının alt sınırı 0,03 ila 0,1 mU/L arasında değişmiştir. Tiroid hormon bağlayıcı globülin fazlalığı nedeniyle gebelikte toplam T4 ve T3 düzeyleri gebe olmayan kadınlara göre 1,5 kat daha yüksektir. Serbest T4 için referans aralıkları test yöntemine özgüdür ve trimestere özgü referans aralıkları test kitleriyle birlikte sağlanmalıdır. Gebelikte hipertiroidizm tanısı klinik belirtilere ve tiroid fonksiyon testlerine dayanır. Guatr ve oftalmopati gibi fizik muayenedeki spesifik bulgular Graves hipertiroidizmini düşündürür. Klinik olarak hipertiroidizm şüphesi olduğunda, serum TSH ölçülmelidir. TSH seviyesi  $<0,1 \text{ mU/L}$  ise, serbest veya toplam T4 (veya serbest T4 indeksi) elde edilmelidir. Serbest veya toplam T4 hamilelik için normal aralıktaysa, toplam T3 de ölçülmelidir. Gebelik sırasında aşikar hipertiroidizm tanısı öncelikle baskılanmış ( $<0,1 \text{ mU/L}$ ) veya saptanamayan ( $<0,01 \text{ mU/L}$ ) serum TSH değerine ve hamilelik için normal aralığı aşan serbest T4 ve/veya serbest T3'e ölçümllerine göre olmalıdır.

## Tedavi

Gebelikte hipertiroidinin kontrol altına alınması fetal ve maternal sonlanım açısından oldukça önemlidir. Toksik adenom, TMNG, Graves hastalığı ya da gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlı aşikar hipertiroidisi olan ve orta-ciddi derecede semptomatik olan gebeler tedavi edilmelidir. Bu hastaların hemen hemen her zaman TSH düzeyi  $0,05 \text{ mU/L}$ 'nin altında olup trimester spesifik total T3(TT3) ve total T4(TT4) düzeyi üst limitin 1,5 kat üzerindedir. Geçici gestasyonel

tirotoksikoz/hiperemezis gravidarum durumunda dehidratasyonun düzeltilmesi, antiemetik tedavi gibi destek tedavisi önerilirken, antitiroid ilaç tedavisi (ATD) önerilmemektedir. Gebede tirotoksikozun tedavisi, öncelikli olarak tiyonamid türevi ATD [metimazol (MMI), karbimazol (CM) ve propiltiurasil (PTU)] ile yapılır. ATD ile tiroid fonksiyon testlerinin normalleşmesi haftalar içinde kademeli olarak gerçekleşir. ATD' nin başlangıç dozu semptomların şiddetine ve hipertirosineminin derecesine bağlıdır. Genel olarak, düşük dozda başlanması önerilir (MMI 5-10 mg/gün; CM 5-10 mg/gün; PTU 100-150 mg /gün). Ciddi hipertiroidide MMI, 5-30 mg/gün (ortalama doz 10-20 mg/gün); CM, 10-40 mg/gün; ve PTU, 100-600 mg/gün (ortalama doz 200-400 mg) kullanılabilir. PTU'nun yarı ömrü MMI' ninkinden daha kısa olduğu için, PTU genellikle günde iki veya üç doza bölünerek verilir. MMI genellikle günlük bir ya da iki dozda verilebilir. MMI'nın aplasia cutis, koanal veya özofageal atrezi; umbilikosel dahil olmak üzere çeşitli karın duvarı kusurları; ve göz, üriner sistem ve ventriküler septal defektler gibi konjenital bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken gebelik haftalarında PTU'ya maruz kalan çocukların ise yüz ve boyun kistikleri ve idrar yolu anormallikleri gibi hafif doğumsal kusurlar olabileceği belirtilmiştir. Her iki ilaç ile de doğumsal defekt riskinde artış olabileceği göz önünde bulundurularak mümkünse ilk trimesterde ilaç kullanmaktan kaçınılması önerilir. Ancak tedavi gereklisi ise halen ilk trimesterde PTU önerilmekte ve 16. haftadan sonra annede karaciğer yetmezliği riskini azaltmak adına MMI önerilmektedir. MMI'dan PTU'ya geçerken, yaklaşık 1:20'lik bir doz oranı kullanılmalıdır (örn. MMI 5 mg/gün= PTU günde iki kez 50 mg). Hastalar ATD tedavisi ile ötiroid hale gelene kadar ya da cerrahi planlanan hastada cerrahi öncesinde hipermetabolik semptomları kontrol etmek için  $\beta$ -bloker ajanlar (metoprolol 25-50 mg /gün; propranolol 6-8 saatte bir 20 mg) verilebilir.  $\beta$ -blokerlerin 2-6 hafta içinde kesilmesi önerilir.  $\beta$ -blokerlerle uzun süreli tedavi, intrauterin büyümeye geriliği, fetal bradikardi ve neonatal hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir. Graves hastalığı tanılı, ötiroid olan, düşük dozda MMI (5-10 mg/gün) veya PTU (100-200 mg/gün) alan ve yeni hamile bir kadında, potansiyel teratojenik etkiler nedeniyle tüm antitiroid ilaçları kesmek düşünülebilir. İlaç kesme kararı; hastalık öyküsü, tiroid bez boyutu, son tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları, TRAb sonucu, hastalık süresi ve diğer klinik faktörler dikkate alınarak verilmelidir. Antitiroid ilaç tedavisinin kesilmesini takiben, maternal tiroid fonksiyon testi ve klinik muayene her 1-2 haftada bir yapılmalıdır. Gebe klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid durumda kalırsa, ikinci ve üçüncü trimesterde test aralıkları 2-4 haftaya kadar uzatılabilir. Tirotoksikoz gelişme riski yüksek olan gebelerde (ATD altında hipertiroid olma veya ötiroid durumu sürdürmek için  $>5-10$  mg/gün MMI veya  $>100-200$  mg/gün PTU gereksinimi olması) ATD'ye devam edilmesi gerekebilir. TRAb, ATD'ler ve çoğu maternal tiroid hormonu plasenta bariyerini etkili bir şekilde geçebilir. Fetal tiroid işlevsel olduğunda, TRAb antikorlarına yanıt vererek fetal tiroid hormonunun aşırı üretimine neden olabilir. Ayrıca, annede varolan hipertiroidi sonucu fetüs, hipertirosinemiye de maruz kalacaktır. Tipik olarak, TRAb'nin çapraz plasental geçişine bağlı fetal hipertiroidizm gebeliğin 18-20. haftasında veya sonrasında gelir. MMI, PTU ve CM de etkili bir şekilde plasentayı geçer ve bu nedenle maternal hipertiroidizm için ATD tedavisi fetal tiroid fonksiyonunu da etkiler. Daha da önemlisi, tüm ATD'ler fetüste anneye göre daha güçlü etki gösterir. Fetal tiroid ATD tedavisine maternal tiroide göre daha hassas olduğundan anne ötiroid hale getirildiğinde, fetüs genellikle aşırı tedavi edilir. Bu nedenle, zararlı bir fetal etkiden kaçınmak için tedavinin amacı, maternal FT<sub>4</sub> seviyesini timestere özgü normal aralığın üst sınırında veya hemen üzerinde tutmaktadır. Trimestere özgü sT<sub>4</sub> değerleri mevcut değilse TT<sub>4</sub> ve TT<sub>3</sub> gebelik dışı referans aralığının 1,5 kat üzerinde tutulmalıdır. TSH referans aralığın altında tutulmalıdır. (yaklaşık 0.1-0.3 mU/L). Genel bir kural olarak, her durumda

mümkün olan en düşük ATD dozu kullanılmalıdır. Fetal guatr ve/veya fetal hipotiroidizme neden olma olasılığı nedeniyle aşırı tedaviden kaçınılmalıdır. Diğer yandan yetersiz tedavinin de yenidoğanda geçici santral hipotiroidiye neden olacağı akılda tutulmalıdır. Bu nedenle maternal tiroid testlerinin her 2-4 haftada ölçülmesi önerilmektedir. Graves hastalığında gebeliğin ileri dönemlerinde ve özellikle üçüncü trimesterde tiroid otoimmunitiesindeki ve TRAb'deki azalma ile birlikte hastaların %20-30'unda ATD tedavisinin kesilmesi mümkün değildir. Maternal TRAb'nin kaybolması, ATD'nin kesilme olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Levotiroksin ve bir ATD (blok replasman) kombinasyonunun genel olarak Graves hastalığında remisyon oranlarını iyileştirmediği gösterilmiştir ve bu tedavide sT4'ü hedef aralık içinde tutmak için daha yüksek bir ATD dozuna ihtiyaç duyulur. Plasenta, ATD'ye karşı kolayca geçircendir, ancak anneye verilen levotiroksine karşı geçiren değildir. Bu nedenle gebeliğin ikinci yarısında anneye verilen blok replasman tedavisi genellikle fetal guatr ve hipotiroidizme yol açacaktır. Hamilelik sırasında bu tür bir kombinasyon tedavisinin tek endikasyonu, daha önce GD için ablatif tedavi almış bir annede maternal TRAb üretiminin neden olduğu izole fetal hipertiroidizmin tedavisidir. ATD plasentayı geçecek ve fetal hipertiroidizmi tedavi edecektir ve levotiroksin anneyi ötiroid tutmak için gerekecektir. Her iki ATD'ye alerjisi/kontrendikasyonu olan, ilaç tedavisine uyum sağlayamayan ve yüksek doz ATD tedavisi ile ötiroidizmin sağlanamadığı gebelerde tiroidektomi düşünülmelidir. Tiroidektomi için ikinci trimester en uygun zamandır. ATD tedavisini tolere etmeyen veya yanıt vermeyen hipertiroid hastalarda,  $\beta$ -bloker ajanlarla cerrahi hazırlık ve kısa süreli (7-10 gün) potasyum iyodür solüsyonu (50-100 mg/gün) kullanılabilir. Tiroidektomi sonrası TRAb hemen değil, kademeli olarak kaybolur ve tiroidektomi sonrası ATD'nin kesilmesi izole fetal hipertiroidizme yol açabilir. Cerrahi öncesi yüksek serum TRAb değerleri izole fetal hipertiroidizm riskini gösterir ve bu gebelerde ATD' nin kesilmesini takiben dikkatli bir fetal izleme gereklidir. 40 yaş altında toksik adenom/TMNG'ye bağlı hipertiroidi oldukça nadirdir. Böyle bir hastada hipertiroidinin biyokimyasal ve klinik olarak daha hafif olması beklenir. TRAb olmayacağı için fetüsün tiroid bezi uyarılacak olup ATD tedavisi ile annede ötiroidizm sağlanması fetal hipotiroidizm ve guatr riskini ciddi olarak artırır. Dolayısı ile düşük dozda ilaç kullanıp annenin sT4/TT4 düzeylerinin normalin üst limiteinde veya orta derecede üstünde tutulması oldukça önemlidir. Fetal hipotiroidizm gelişirse 2. trimesterde cerrahi düşünülebilir. Otoimmun bir nedenle bağlı olmadığı için gebelik boyunca ATD gereksinimi olabilir. İdealı gebelik öncesi ablatif tedavi ile toksik nodül/TMNG'nin tedavi edilmesidir. Gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlı hipertiroidide gestasonel trofoblastik hastalığın tedavisi ve HCG düzeyinin normale inmesiyle maternal hipertiroidi düzeller ancak semptomatik hastada cerrahi öncesi hipertiroidi tedavi edilmelidir. ATD tedavisinin etkisinin ortaya çıkması beklenmeden erken cerrahi gereksinimi olduğundan öncelikli tedavi  $\beta$ -bloker ajanlardır. Trofoblastik hastalığı ya da ciddi hipertiroidisi olan hastalarda hızlı kontrol sağlamak için plazmaferez yapılabilir.

## Kaynaklar

1. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. Arch Gynecol Obstet 2011; 283:243.
2. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2006; 107:337.
3. Zhang Y, Li Y, Shan Z, et al. Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism During Weeks 4-8 with Adverse Pregnancy Outcomes. J Womens Health (Larchmt) 2019; 28:842.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; 27:315.
5. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. Obstet Gynecol 2005; 106:753.
6. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. Eur J Endocrinol 2007; 157:509.
7. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. Med J Aust 2008; 189:250.
8. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2010; 37:173.
9. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:62.e1.
10. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1:238.
11. Vos XG, Smit N, Endert E, et al. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69:311.
12. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:1333.

## TİROID KRİZİ (TİROID FIRTINASI)

Tiroid firtinası, tirotoksikoz klinik bulgularının şiddetli olarak gözlendiği, hayatı tehdit eden, nadir görülen bir klinik durumudur. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda insidansı genel popülasyonda milyonda 2-7.6 iken, yatan hastalarda milyonda 48-56 arasında değişir. Destek tedavileri ve hastalığın tedavisindeki gelişmelere rağmen, tiroid firtinası ile ilişkili mortalite %8 -25 civarındadır. Bu da hastalıkta erken tanı ve agresif tedavi yaklaşımını gerektirir.

Tirotoksikoz ile tiroid firtinasının ayrimini belirleyen durum hastalığın klinik şiddeti olup genellikle hekimin kararı ile belirlenir. Daha objektif bir ayrimın yapılabilmesi amacıyla 1993 yılında Burch ve Wartofsky tarafından bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 28.1). Hastanın vücut sıcaklığı, santral sinir sistemi disfonksiyonu, taşikardi ve atriyal fibrilasyon varlığı, kalp yetersizliği, gastrointestinal disfonksiyon ve alta yatan kolaylaştırıcı bir nedenin varlığı gibi parametreler göz önüne alınarak belirli puanlar verildiğinde skor  $\geq 45$  ise tiroid firtinasının olası olduğu;  $<25$  ise olası değil olarak değerlendirildiği bu yöntem duyarlı olmakla birlikte spesifik değildir. Yüksek ateşle seyreden influenzayı tiroid firtinasından ayıramaz. Japon Tiroid Cemiyeti de benzer klinik bulguları kullanarak tiroid krizi için bir skorlama sistemi geliştirmiştir, fakat tanı koyma açısından Burch ve Wartofsky kriterleri kadar hassas değildir.

Tiroid firtinası genelde Graves hastalığında gözlense de tirotoksikozun diğer formlarında da (toksik multinodüler guatr (MNG), toksik adenom vb.) gelişebilir. Ancak tiroid firtinası oluşması için presipite (kolaylaştırıcı) edici faktörlerin eklenmesi gereklidir. Genelde antitiroid ilaçların kesilmesi, fazla miktarda iyoda maruz kalınması ve hastanın uzun süre takipsiz kalması bu duruma zemin hazırlasa da cerrahi girişimler (tiroid ya da tiroid dışı), enfeksiyonlar, travma ya da doğum gibi stres yaratan durumlar da tiroid firtinası gelişimine neden olabilir (Tablo 28.2). Ancak enfeksiyon tiroid firtinasına neden olan en sık kolaylaştırıcı faktördür. Son yıllarda onkolojide kullanımı artan imün kontrol noktası (*checkpoint*) inhibitörlerinin de [ipilimumab (anti CTLA-4); pembrolizumab ve nivolumab (anti PD-1); atezolizumab, avelumab ve durmalumab (anti PD-L1) vb.] destruktif tiroidite yol açarak nadiren tiroid firtinası nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tiroid firtinası için karakteristik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Düşük TSH ile yüksek serbest T4 ve serbest T3 düzeyi ile karakterize primer aşikar hipertiroidi bulgusu hemen her zaman vardır, ancak bu hormonların düzeyleri hiçbir zaman doğrudan tiroid firtinası göstergesi olamaz. Bunun dışında lökositoz ya da lökopeni, hafif hiperglisemi, hafif hiperkalsemi ve anomal karaciğer fonksiyon testleri de gözlenebilir.

Klinik olarak en sık yüksek ateş ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ) ile birlikte taşikardi ( $\geq 140/\text{dk}$ ) ve/veya atriyal fibrilasyon gibi kardiyak bulgular gözlenmektedir. Hastalık seyrinde dekompanse kalp yetmezliği, kardiyak kollaps gelişebilir. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, sarılık, ajitasyon, anksiyete, deliryum, psikoz, stupor hatta koma tiroid firtinasında gözlenen diğer bulgulardır. Birçok klinisyen mental durum değişikliklerinin, diğer bulgulara nazaran tiroid firtinasını daha çok işaret ettiğini düşünmektedir.

**Tablo 28.1.** Tiroid krizi tanı kriterleri\*

Parametre	Puan
<b>1. Termoregülasyon bozukluğu (Vücut sıcaklığı °C)</b>	
37.2-37.7	5
37.8-38.3	10
38.4-38.8	15
38.9-39.4	20
39.5-39.9	25
≥40	30
<b>2. Santral Sinir Sistemi Bulguları</b>	
Yok	0
Hafif (ajitasyon)	10
Orta (deliryum, psikoz veya aşırı letarji)	20
Ciddi (konvülsyon veya koma)	30
<b>3. GİS bulguları</b>	
Yok	0
Orta (diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısı)	10
Ciddi (açıklanamayan sarılık)	20
<b>4. Kardiyovasküler Sistem Bulguları</b>	
Taşikardi (sayı/dak)	
100-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥140	25
Konjestif yetersizlik	
Yok	0
Hafif (ödem mevcut)	5
Orta (krepitans ral var)	10
Ciddi (akciğer ödemi)	15
Atriyal fibrilasyon	
Var	10
Yok	0
<b>5. Kolaylaştırıcı neden</b>	
Var	0
Yok	10
<b>*Toplam Puan</b>	
<25	Tiroid krizi olası değildir
25-44	Tiroid kriz tehdidini düşündürür
≥45	Tiroid krizini düşündürür

Tedaviye, hastlığın hayatı tehdit edici özelliği nedeniyle ivedilikle başlanmalıdır. Hipertiroidi tedavisi (normalden daha yüksek dozlar ile), destekleyici tedavi (ateş kontrolü, sempatik hiperaktivasyonun yönetimi, psikoz-deliryum yönetimi, sıvı replasmanı) ve kolaylaştırıcı faktörlerin düzeltilmesi (enfeksiyon, miyokard infarktüsü, akut pankreatit, travma vb.) şeklinde planlama hızla gerçekleştirilmelidir. Dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan biri, tedavide iyot kullanılcasına bunun anti tiroid tedavi (ATİ) tedavisinden en az 1 saat sonra başlanmasıdır.

**Tablo 28.2.** Tiroid firtinasına yol açabilecek risk faktörleri

- Anti-tiroid ilaç tedavinin kesilmesi ya da uzun süre ara verilmesi (Graves hastlığı, toksik MNG, toksik adenom gibi hastalıkların seyrinde)
- Tiroid ya da tiroid dışı cerrahi
- Yüksek miktarda iyot maruziyeti (kontrast madde, amiodaron kullanımı vb.)
- Radyoaktif iyot tedavisi (RAI)
- Miyokard infarktüsü
- Enfeksiyonlar
- Serebrovasküler olaylar
- Akut pankreatit
- Diyabetik ketoasidoz
- Pulmoner emboli
- Travma
- Doğum

## Tiroid Krizi Tedavisi

### a) Hipertiroidi etkisini azaltan tedavi

#### 1) Antitiroid tedavi (yeni hormon yapımını önlemek amacıyla)

Propiltiourasil T4'ün T3'e dönüşümünü bloke etmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Propiltiourasil 200-400 mg, 6-8 saatte bir peroral, PTU kullanılamıyorsa metimazol 20-25 mg, 6 saatte bir PO kullanılır. Gastrointestinal disfonksiyon nedeniyle her iki ilaçın oral olarak alınamadığı durumlarda rektal yolla (supozituar ya da lavman şeklinde) kullanımları da mümkündür. Hipertiroidi tedavisinde MMI tercih edilirken, tiroid firtinası tedavisinde PTU "T4'ü T3'e dönüşümünü engellemesi özelliğinden dolayı" tercih edilir.

#### 2) Tiroid hormon salgılanmasının azaltılması (ATİ tedavisinden en az 1 saat sonra)

SSKİ (1 damlada 37,5 mg iyot bulunur) 3-5 damla, 6 saatte bir PO veya

Lugol solüsyonu (1 damlada 6,25 mg iyot bulunur) 4-8 damla, 6-8 saatte bir PO veya

Sodyum ipodat (Biloptin 500 mg'lık tablette 308 mg iyot bulunur), 1-3 g/gün PO.

#### 3) β adrenerjik blokaj

Propranolol; 60-80 mg, 6 saatte bir (tercihen) PO veya

Atenolol; 50-200 mg/gün PO veya

Metoprolol; 100-200 mg/gün PO veya

Nadolol; 40-80 mg/gün PO veya

Esmolol; 50-100 µg/kg/dak iv.

#### 4) Destek tedavi

- a) Kolaylaştırıcı (altta yatan) hastalık tedavisi,
- b) Sıvı ve elektrolit desteği,
- c) Ateş düşürücü-sedatif-antibiyotik (gereğinde),
- d) Korikosteroid tedavi: hidrokortizon, 50-100 mg, 6-8 saatte bir iv. veya eş değeri,
- e) Ek tedaviler: Lityum karbonat, 300 mg, 8 saatte bir PO, kolestiramin, 4 g/gün 4 kez PO,

#### 5) Plazmaferez

Diger tedavilerin etkisiz kaldığı ya da yan nedeniyle kullanılamadığı durumlarda başvurulabilecek etkin bir tedavi yöntemidir. Plazmadan hızlı bir şekilde sitokinleri, antikorları ve tiroid hormonlarını temizler. Üç günlük tedavi klinik olarak belirgin düzelmeye neden olsa da etkisi geçicidir ve 1-2 gün sürer. Bu nedenle plazmaferez sonrasında kalıcı tedavi olarak tiroid cerrahisi düşünülmelidir.

#### TEMĐ Önerileri

- Hipertiroi krizinden şüphe edildiğinde tedaviye ivedilikle, mümkünse yoğun bakım koşullarında başlanmalıdır.
- Hipertiroi krizi veya kriz tehdidi taşıyan hastalarda destek tedavisi olarak yeterli sıvı, korkikosteroid, sedatif verilmeli, varsa altta yatan hastalıklla mücadele edilmelidir.
- Yüksek doz ATİ (PTU 200-400 mg, 6-8 saatte bir PO, MMI 20-25 mg, 6 saatte bir PO), ATİ verilmesinden en az 1 saat sonra 5SKİ, 3-5 damla, 6 saatte bir PO veya Lugol solusyonu 4-8 damla, 6-8 saatte bir PO ve β-bloker tedavi verilmelidir.
- Selektif olmayan β-bloker (propranolol) tercih edilmelidir.

#### Kaynaklar

1. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al., Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012; 22:661.
2. Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, García Tome R, Peng L, Umpierrez GE. National Trends in Incidence, Mortality, and Clinical Outcomes of Patients Hospitalized for Thyrotoxicosis With and Without Thyroid Storm in the United States, 2004-2013. *Thyroid* 2019; 29:36.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.
4. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663-686.
5. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-751.
6. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. *Thyroid storm*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:263.
7. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.
8. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenega S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19:325.
9. Yeung SC, Go R, Balasubramanyam A. Rectal administration of iodide and propylthiouracil in the treatment of thyroid storm. *Thyroid* 1995; 5:403.
10. Vyas AA, Vyas P, Fillippon NL, et al. Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *Endocr Pract* 2010; 16:673.
11. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;388:906-918.

## MİKSÖDEM KOMASI TANI VE TEDAVİSİ

### Tanım

Miksödem koması, günümüzde artan sağlık taramaları ve farkındalık nedeniyle nadir karşılaşılan, ancak geliştiğinde mortalitesi uygun tedaviye rağmen %20-%50 arasında değişen mental durumda bozulma, hipotermi ve diğer birçok semptomla karakterize şiddetli hipotiroidizm tablosu olarak tanımlanır.

### Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Miksödem koması gelişen hastaların demografik özellikleri genel olarak hipotiroidizm ile benzerdir. Yaşlılar ve kadınlar daha sıkılıkla etkilendir.

Uzun süre tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarında çoğunlukla tetikleyici faktörlerin eklenmesiyle adaptif mekanizmalarını yetersiz kalması sonucu gelişir. Tetikleyici faktörler olarak enfeksiyon, soğuk maruziyeti, travma, ilaçlar (sedatif anestetik yada narkotik ilaçlar, lityum, fenitoin, amiodaron), cerrahi, gastrointestinal kanama ve yanık sayılabilir. Santral hipotiroidi ve pembrolizumab ilişkili de gelişebilir.

### Klinik Bulgular

Miksödem komasının ayırt edici özellikleri mental durumda bozulma ve hipotermidir, ancak hipotansiyon, bradikardi, hiponatremi, hipoglisemi ve hipoventilasyon da sıkılıkla mevcuttur.

Deride ve diğer dokularda anormal albümin ve glikozaminoglikan birikimleri (miksödem) ile birlikte gode bırakmayan ödeme sekonder ellerde ve yüzde şişlik, kalınlaşmış bir burun, şişmiş dudaklar ve makroglossi saptanabilir.

Tetikleyici bir enfeksiyon veya başka bir akut hastalık olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, enfeksiyonu olan her hastada ateş yüksekliği olmayıabileceğinin akılda tutulmalıdır. Soğuğa maruziyet ve termoregülasyonunun sağlanamaması vücut sıcaklığının düşmesiyle sonuçlanır. Çoğu hastada hipotermi mevcuttur. Hipotermi varlığı vücut sıcaklığındaki düşüklük yaratmasının yanı sıra aktif enfeksiyona ateş yanıtının oluşturulamamasıyla da kendini gösterebilir. Hipoterminin derinliği ve şiddeti, yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Hastalar sıkılıkla koma halinde bulunmazlar, ancak değişik derecelerde bilinç değişikliği gösterirler. Bu genellikle letarji, obtundasyon ve konfüzyon şeklindedir. Alternatif olarak, "miksödem çılgınlığı" olarak adlandırılan belirgin psikotik özelliklerle daha aktif bir durum da ortaya çıkabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda koma tablosu görülebilir. Bazen eşlik eden hiponatremiye bağlı olarak fokal veya jeneralize nöbetler meydana gelebilir ve status epileptikus bildirilmiştir.

Respiratuvar asidoz ile hipoventilasyon, esas olarak hipoksi ve hiperkapniye ventilatuar yanıtın azalmasıyla birlikte solunum dürtüsünün merkezi depresyonundan kaynaklanır. Katkıda bulunan diğer faktörler arasında solunum kaslarının zayıflığı, makroglossinin neden olduğu mekanik tıkanıklık, plevral efüzyon ve uykı apnesi yer alır. Bazı hastalar mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Hava yolunun açılığının sağlanması, farenksin miksödemini nedeniyle komplike olabilir.

Hipotiroidi hastalarında kardiyak kontraktilité azalmasıyla ejeksiyon fraksiyonunda azalma, bradikardi, bazı hastalarda perikardiyal efüzyon gelişmesine bağlı kalp seslerinin derinden alınması görülebilir. Artmış sistemik vasküler rezistans nedeniyle diyastolik hipertansiyon ve nabız basıncında azalma görülür. Kapiller geçirgenlik artmasıyla plazma volümünde azalma, asit, perikardiyal efüzyon ve pretibiyal ödem gelişebilmektedir. Aşkar konjestif kalp yetmezliği, önceden kalp hastalığı yokluğunda oldukça nadirdir. Bu muhtemelen hipotiroidizmde oksijenasyon ve kalp debisi için daha düşük doku talebinden kaynaklanmaktadır. Klinik belirtileri arasında kalp seslerinde azalma, elektrokardiyogramda (EKG) düşük voltaj ve akciğer grafisinde büyük bir kalp silueti yer alır.

Azalmış intravasküler volüm nedeniyle glomeruler filtrasyonda azalma, gastrointestinal ödem ve motilitede azalma nedeniyle malnutrisyon, gastrik atoni ve paralitik ileus, soğuk, kaba, kuru cilt, ve derin tendon reflekslerinin azalması diğer klinik bulgularıdır.

## Tanı

Miksödem koması tanısı başlangıçta öykü, fizik muayene ve diğer koma nedenlerinin dışlanmasıına dayanır. Tanıdan şüphelenilen hastalarda tiroid fonksiyon testleri tanıyo doğrular.

Hipotermi, hiponatremi ve/veya hiperkapnisi ile beraber koma veya depresif mental durumu olan herhangi bir hastada miksödem koması akla gelmelidir. Hikayede ve fizik muayenede Miksödem komasını düşündüren tiroidektomi skarı, radyoiyot tedavisi veya hipotiroidizm öyküsü gibi bazı önemli ipuçları olabilir. Aile üyelerinden alınan öyküde sıkılıkla tiroid disfonksiyonunun öncül semptomları ve ardından ilerleyici letarji, stupor ve koma tablosu mevcuttur.

Serum Tiroksin(T4) konsantrasyonu genellikle çok düşüktür. Serum TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidizmi gösterecek şekilde yüksek olabilir veya santral hipotiroidizmi gösterecek şekilde düşük, normal veya hafif yüksek olabilir. Miksödem komasında TSH düzeyi geniş spektrumda olabileceğinden tanı ve hastalığın ciddiyeti ile TSH düzeyi ilişkili değildir.

Santral hipotiroidizmi olan hastalarda ilişkili hipopituitarizm ve sekonder adrenal yetmezlik olabilir. Ayrıca, şiddetli hipotiroidizmde strese hipofizer ACTH yanıtı bozulabilir. Ek olarak, otomimün aracılı primer hipotiroidizmi olan hastalarda eşlik eden primer adrenal yetmezlik olabilir. İdeal olarak kortizol düzeyi, kosintropin uygulamasından önce ve sonra ölçülmelidir.

Diğer laboratuvar bulguları arasında hiponatremi, anemi, hipoglisemi, hiperlipidemi, kreatinin yüksekliği bulunabilir. Beyin omurilik sıvısından örnek alınmışsa (genellikle ateşi ve mental durum değişiklikleri olan bir hastada enfeksiyonu ekarte etmek için), protein seviyelerinde orta düzeyde artış ( $<100$  mg/dL) görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında hiponatremi mevcuttur. Şiddetli olabilir ve mental durumdaki azalmaya katkıda bulunabilir. Hiponatremi uygunsuz antidiüretik hormon fazlalığı veya eşlik eden adrenal yetersizlik sonucu gelişir. Tek başına hipotiroidizmin kendisi veya daha sıklıkla otoimmün adrenal hastalık veya hipotalamik-hipofizer bozukluğa bağlı adrenal yetmezlik sonucu hipoglisemi görülebilir. Varsayılan mekanizma azalmış glukoneogenezdır, ancak açlık ve enfeksiyon durumu da buna katkıda bulunabilir.

Elektrokardiyogramda bradikardi, düşük voltaj, nonspesifik ST-T değişiklikleri, değişen derecelerde atrioventriküler blok ve uzamış QT saptanabilir. Akciğer grafisinde büyük bir kalp silueti görülebilir. Nöbetlerin yokluğunda elektroensefalogram (EEG) bulguları nonspesifiktir, amplitüd yavaşlar ve azalır, nadiren trifazik dalgalar olur.

Miksödem koması tanısı koyan sınırlı sayıda hastayı temel alan bir miksödem koma tanısal skorlama sistemi önerilmiştir. Puanlama sisteminde, presipitan bir olayın varlığı; hipoterminin derecesi; letarji, obtundasyon, stupor veya koma; bradikardinin derecesi, elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri, perikardiyal veya plevral efüzyonlar, kardiyomegalii veya hipertansiyon; anoreksi, azalmış bağırsak hareketliliği veya paralitik ileus; ve hiponatremi, hipoglisemi, hipoksemii, hiperkapni veya düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için puanlar verilir. Önerilen puanlama sisteminde  $\geq 60$  puan, potansiyel olarak Miksödem Koması için tanisaldır, oysa 45 ile 59 arasındaki puanlar, Miksödem Koması riski taşıyan hastaları gösterebilir. Ancak bu skorlama sisteminin en önemli limitasyonu az sayıda hastadan türetilmiş olmasıdır.

## Tedavi

Miksödem koması, tedaviyle bile ölüm oranı yüksek olabilen bir endokrin acil durumdur. Bu nedenle, miksödem komasından şüpheleniliyorsa, laboratuvar onayı beklenmeden hemen tedaviye başlanmalıdır. Tiroid hormon tedavisi, glukokortikoid tedavisi (birlikte var olan adrenal yetmezlik olasılığı dışlanana kadar), destekleyici tedbirler ve birlikte var olan sorunların uygun yönetimi tedavinin bileşenleridir.

### Tiroid hormon tedavisi

Bu hastalarda optimal tiroid hormon tedavisi tartışmalıdır, çünkü miksödem koması çok nadirdir ve farklı tedavi rejimlerinin etkinliğini karşılaştırılan klinik çalışma yoktur. Tek başına levotiroksin (T4) tedavisi veya liotironin (T3) ve T4'ün birlikte başlanması öneren farklı görüşler mevcuttur.

T3'ün biyolojik aktivitesi daha fazla olduğu ve etki başlangıcı T4'ten daha hızlı olduğu için her iki hormonun birlikte verilmesi mantıklı olabilir. Ayrıca, T4'ün T3'e dönüşümü hem hipotiroidizm hem de eşzamanlı herhangi bir tiroid dışı hastalık [nonthyroidal illness] nedeniyle bozulmuş olabilir. Diğer taraftan, T4'ten T3'e dönüşümdeki azalma, ağır hastalık karşısında koruyucu bir adaptasyon olabilir. T3 uygulanırsa, aşırı replasmanın önlenmesi önemlidir. Miksödem

koması olan 11 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, tedavi sırasında yüksek serum T3 konsantrasyonları mortalite ile korele bulunmuştur.

Gastrointestinal absorpsiyon bozulabileceğiinden, T4 veya verilecek ise T3 intravenöz olarak verilmelidir.

Miksödem koması olan hastalarda tiroid hormon tedavisinin optimal dozu belirsizdir. Hem çok yüksek ( $T4 > 500 \text{ mcg}$ ,  $T3 \geq 75 \text{ mcg}$ ) hem de çok düşük dozlar, ara dozlardan daha az etkili görülmektedir.

Başlangıçta  $T4$ 'ün 200 ila 400 mcg lik yükleme dozu intravenöz olarak uygulanabilir, ardından kişinin günlük alması gereken replasman dozunun ( $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) %75'i ile intravenöz olarak tedaviye devam edilebilir. Daha hafif ve daha yaşlı hastalarda ve kardiyak komplikasyon (miyokard enfarktüsü, aritmii) riski taşıyanlarda doz aralığının alt sınırı tercih edilir. Oral tedavi, ancak hasta klinik olarak iyileştiğten sonra uygulanabilir.

Miksödem komali hastalarda tiroksinin triiyodotironine dönüşümünün azalabileceği ihtimali göz önünde bulundurularak  $T4$  ek olarak intravenöz  $T3$  verilebilir. Tedavi sırasında yüksek serum triiyodotironinin mortalite ile ilişkisi göz önüne alındığında, yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

$T3$  verilecek ise; başlangıç dozu 5 ila 20 mcg, ardından sekiz saatte bir 2.5 ila 10 mcg'dır; yaşlı hastalar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlar için daha düşük dozlar seçilir. Klinik düzelme olana ve hasta stabil olana kadar  $T3$ 'e devam edilir.

Hedeflenecek terapötik son noktalar, esas olarak, etkilenen çeşitli organ sistemleriyle ilgili klinik parametreler olmalıdır (örn: mental durum, sıcaklık, solunum fonksiyonu, kardiyovasküler durum, elektrolitler ve tiroid durumunun biyokimyasal ölçümleri gibi).

Klinik ve biyokimyasal iyileşme tipik olarak bir hafta içinde belirgindir. Tedavinin işe yaradığını ve çok yüksek  $T3$  düzeylerinden kaçınıldığını doğrulamak için her bir iki günde bir serum  $T4$  ve  $T3$  düzeyinin ölçülmesi mantıklıdır.

TSH'nin düşme eğilimi göstermemesi veya tiroid hormon seviyelerinin düzelmemesi, levotiroksin tedavisinin artırmanın ve/veya liotironin tedavisini eklemenin endikasyonları olarak kabul edilebilir. Diğer taraftan yüksek serum triiyodotironin düzeyleri, güvenlik endişeleri göz önüne alındığında tedaviyi azaltmak için bir göstergedir.

İyileşme sağlandıktan sonra (mental durumda düzelleme, pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarda düzelleme), hasta tek başına oral  $T4$  ile tedavi edilebilir. Başlangıç oral  $T4$  dozu vücut ağırlığına, yaşa, eşlik eden kardiyovasküler hastalığa ve son intravenöz doza göre belirlenmelidir. Kararlı durumda intravenöz dozdan oral doza geçirilirken oral dozun yalnızca yüzde 75 ila 80'inin gastrointestinal sistemden emildiği akılda tutulmalıdır.

Ülkemizde 2024 yılından beri Miksödem koması tedavisinde endikasyon alan tiroid hormonu intravenöz preparatı (500 mcg iv enjeksiyonluk/infüzyonluk liyofilize toz ve çözücü) bulunmaktadır. Ancak miksödem koma tedavisinde intravenöz  $T4$ 'e ulaşlamadığı durumlarda oral  $T4$  tedavisinin de etkin bir tedavi seçeneği olduğunu gösterir vaka serileri mevcuttur. Bu vakalarda başlangıçta 300-500 mcg lik yükleme dozu ile  $T4$  oral olarak verilmiştir.

## Glukokortikoid tedavisi

Miksödem koma tedavisinin bir parçası olarak adrenal yetmezlik olasılığı ortadan kaldırılıncaya kadar, stres dozunda glukokortikoidler verilmelidir.

## Destekleyici önlemler

Bu önlemler arasında yoğun bakım ünitesinde tedavi, gerekirse mekanik ventilasyon, elektrolitler ve glukoz dahil intravenöz sıvıların makul bir şekilde uygulanması, hipotermisin düzeltmesi ve alta yatan herhangi bir enfeksiyonun tedavisi yer alır. Plazma sodyum konsantrasyonunda daha fazla azalmayı önlemek için hiponatremik hastalarda diliye sıvılardan kaçınılmalıdır. Hipotermisin düzeltmesi için battaniye ile pasif ısıtma tercih edilir. Aktif ısıtma, vazodilataşyon ve hipotansiyonda kötüleşme riski taşırlar. Hipotansiyon genellikle tiroid hormon tedavisi ile saatler veya günler içinde düzeler. Sıvılara yanıt vermeyen şiddetli hipotansiyon, T<sup>4</sup>'ün etkisi ortaya çıkan kadar vazopresör bir ilaçla tedavi edilmelidir. Uygun kültürlerin negatif olduğu kanıtlanana kadar ampirik antibiyotik uygulaması düşünülmelidir.

## TEMĐ Önerileri

- Miksödem koma tanısı ilk başta öykü, fizik muayene ve diğer koma nedenlerinin dışlanmasıına dayanır. Tanıdan şüphelenilen hastalarda tiroid fonksiyon testleri tanıyı doğrular.
- Miksödem koması, tedaviyle bile ölüm oranı yüksek olabilen bir endokrin acil durumdur. Bu nedenle, miksödem komasından şüpheleniliyorsa, laboratuvar onayı beklenmeden hemen tedaviye başlanmalıdır.
- Tiroid hormon tedavisi, glukokortikoid tedavisi (birlikte var olan adrenal yetmezlik olasılığı dışlanana kadar), destekleyici tedbirler ve birlikte var olan sorunların uygun yönetimi tedavinin temel bileşenleridir.
- Bu hastalarda optimal tiroid hormon tedavisi tartışmalıdır. Tek başına levotiroksin(T4) tedavisi veya liotironin(T3) ve T4'ün birlikte verilebilir. Gastrointestinal absorpsiyon bozulabileceğiinden, T4 veya verilecek ise T3 tercihen intravenöz olarak verilmelidir.
- Başlangıçta T4'ün 200 ila 400 mcg lik yükleme dozu intravenöz olarak uygulanabilir, ardından kişinin günlük alması gereken replasman dozunun (1.6 µg/kg) %75'i ile intravenöz olarak tedaviye devam edilebilir. Daha hafif ve daha yaşlı hastalarda ve kardiyak komplikasyon (miyokard enfarktüsü, aritmii) riski taşıyanlarında doz aralığının alt sınırı tercih edilir. T3 verilecek ise; başlangıç dozu 5 ila 20 mcg, ardından sekiz saatte bir 2.5 ila 10 mcg'dır; yaşlı hastalar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlar için daha düşük dozlar seçilir. Klinik düzelmeye olana ve hasta stabil olana kadar T3'e devam edilir.
- Hedeflenecek terapötik son noktalar, esas olarak, etkilenen çeşitli organ sistemleriyle ilgili klinik parametreler olmalıdır (örn: mental durum, sıcaklık, solunum fonksiyonu, kardiyovasküler durum, elektrolitler ve tiroid durumunun biyokimyasal ölçümleri gibi)
- İyileşme sağlandıktan sonra (mental durumda düzelleme, pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarda düzelleme), hasta tek başına oral T4 ile tedavi edilebilir. Kararlı durumda intravenöz dozdan oral doza geçilirken oral dozun yalnızca yüzde 75 ila 80'inin gastrointestinal sistemden emildiği akılda tutulmalıdır.
- Ülkemizde 2024 yılından itibaren intravenöz T4 preparati bulunmaktadır. Miksödem koma tedavisinde intravenöz T4'e ulaşamadığı durumlarda oral T4 tedavisinin de etkin bir tedavi seçeneği olduğunu gösterir vaka serileri mevcuttur. Bu vakalarda başlangıçta 300-500 mcg lik yükleme dozu ile T4 oral olarak verilmiştir.
- Miksödem koma tedavisinin bir parçası olarak adrenal yetmezlik olasılığı ortadan kaldırılıncaya kadar, stres dozunda glukokortikoidler verilmelidir.
- Destekleyici önlemler arasında yoğun bakım ünitesinde tedavi, gerekirse mekanik ventilasyon, elektrolitler ve glukoz dahil intravenöz sıvıların makul bir şekilde uygulanması, hipotermisin düzeltmesi ve alta yatan herhangi bir enfeksiyonun tedavisi yer alır.

## Kaynaklar

1. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *Journal of epidemiology*. 2017;27(3):117-22.
2. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *Journal of thyroid research*. 2011;2011:493462.
3. Kao PH. Oral Levothyroxine Treatment in Lithium Intoxication- Induced Myxedema Coma: A Case Report. *Journal of acute medicine*. 2021;11(2):68-71.
4. Zagorski E, Jayatilaka S, Hirani F, Donato A. Amiodarone-Associated Myxedema Coma. *The American journal of case reports*. 2020;21:e926757.
5. Raeouf A, Goyal S, Traylor J. Amiodarone-Induced Myxedema Coma. *Cureus*. 2020;12(8):e9902.
6. Gummalla S, Manjunath M, Phillips B. Myxedema Coma: A Life-Threatening Condition in Patients Using Pembrolizumab. *Case reports in endocrinology*. 2020;2020:8855943.
7. Bhogal S, Patel N, Mawa K, Ramu V, Paul T. A Rare Case of Myxedema Coma Presenting as Bradycardia and Hypotension Secondary to Pituitary Apoplexy. *Cureus*. 2021;13(5):e15196.
8. Yafit D, Carmel-Neiderman NN, Levy N, Abergel A, Niv A, Yanko-Arzi R, et al. Postoperative myxedema coma in patients undergoing major surgery: Case series. *Auris, nasus, larynx*. 2019;46(4):605-8.
9. Douglas S Ross, Myxedema coma, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
10. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med* 2007; 22:224.
11. Westphal SA. Unusual presentations of hypothyroidism. *Am J Med Sci* 1997; 314:333.
12. Mavroson MM, Patel N, Akker E. Myxedema Psychosis in a Patient With Undiagnosed Hashimoto Thyroiditis. *J Am Osteopath Assoc* 2017; 117:50.
13. Jansen HJ, Doebé SR, Louwerse ES, et al. Status epilepticus caused by a myxoedema coma. *Neth J Med* 2006; 64:202.
14. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, et al. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292:662.
15. Lee CH, Wira CR. Severe angioedema in myxedema coma: a difficult airway in a rare endocrine emergency. *Am J Emerg Med* 2009; 27:1021.e1.
16. Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:317.
17. Haupt M, Kurz A. Reversibility of dementia in hypothyroidism. *J Neurol* 1993; 240:333.
18. Popoviciuc G, Chandra T, Sud A, et al. A diagnostic scoring system for myxedema coma. *Endocr Pract* 2014; 20:808.
19. Holvey DN, Goodner cj, Nicoloff JT, Dowling JT. Treatment Of Myxedema Coma With Intravenous Thyroxine. *Arch Intern Med* 1964; 113:89.
20. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014;24(12):1670-751.
21. MacKerrow SD, Osborn LA, Levy H, et al. Myxedema-associated cardiogenic shock treated with intravenous triiodothyronine. *Ann Intern Med* 1992; 117:1014.
22. Arlot S, Debussche X, Lalau JD, et al. Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med* 1991; 17:16.
23. Hylander B, Rosenqvist U. Treatment of myxoedema coma--factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108:65.
24. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999; 9:1167.
25. Nyasatu G Chamba, Abid M Sadiq, Norman J Kyala, et al. Initial treatment of myxedema coma using oral levothyroxine: a case report from Tanzania. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022; 2022: 21-0197.
26. Arjun Rajendran, Nisha Bhavani, Vasantha Nair, Praveen V Pavithran, V Usha Menon, Harish Kumar. Oral Levothyroxine is an Effective Option for Myxedema Coma: A Single-Centre Experience. *Eur Thyroid J*. 2021 Mar;10(1):52-58.

## TİROID SİTOLOJİSİ

### Giriş

Genel nüfusun yaklaşık %40'ında bir ya da daha çok sayıda tiroid nodülü görülebilir ve tiroid nodüllerinin çoğu benigndir. Hastaların günümüzde tiroid problemleri açısından daha sık tanıması ve radyolojik incelemelerde çoklu tiroid nodüllerinin yaygın olarak saptanması, tanışal amaçlı tiroid sitoloji ihtiyacını da arttırmıştır. 1980'lerden bu yana yaygınlaşarak kullanılagelen tiroid ince igne aspirasyonu (İAA) ve sitopatolojik inceleme, tanışal açıdan yararlı bir yöntemdir. Ancak tiroid sitolojisinin doğru raporlanması ve klinik ile radyolojik korelasyonun sağlanması da gereksiz tedavilerin önlenmesi açısından bir o kadar önemlidir.

### Tiroid Nodüllerinde Sitolojinin Rolü

Bu konuya birden fazla kılavuzda yer verilmiştir. Tiroid sitolojisi, görece minimal invaziv bir işlemle malignite tanısı koyma, muhtemel tümör alt tipini tanımlayabilme ve uygun cerrahi yöntemi belirleyerek hastanın tek bir cerrahi işlemle tedavi edilebilme olanağını verir. Tiroid malignite oranlarının düşük olduğu gerçeği de göz önüne alındığında, İIA gereksiz cerrahilerin de önüne geçer.

Sitopatoloji raporunun doğru yorumlanması son derece önemlidir. Sitopatoloğun olguların klinik ve ultrasonografik bulguları konusunda bilgilendirilmesi bu açıdan büyük önem taşır. Özel durumlarda tiroid otoantikorlarını da içeren biyokimyasal ve immünolojik veriler de yardımcı olabilir. Medüller tiroid kanseri (MTK) şüphesi varsa, klinisyenin bu durumu sitopatoloji istem formunda vurgulaması önemlidir.

### Tiroid Sitoloji Örneklerinin Alınması

Genellikle ayaktan uygulanan tiroid İIA minimal invaziv ve güvenli bir işlem olmakla birlikte, işlemin başarısı uygulayıcıya bağlıdır. Tiroid İAA'nın en iyi şekilde uygulanabilmesi öncelikle teknik beceri gerektirir. Bunun dışında uygulayıcı işlemle ilgili kısıtlılıklar, işlemin endikasyonları, İIA örneğinin yeterliliğini etkileyen faktörler ve sonrasında sürecin yürütülmesi açısından da bilgi donanımına sahip olmalıdır. Lezyonun özellikleri, iğnenin lezyona doğru biçimde girmesi, işlem sırasında ultrasonografisinin kullanılıp kullanılmaması, örnek sayısı, kullanılan iğnenin kalibrasyonu ve aspirasyon tekniği gibi faktörler sitopatoloji sonucunu etkiler. İşlem sırasında örnek yeterliliğini değerlendirebilecek yetkin, deneyimli ve eğitimli bir sitopatoloğun/patoloğun bulunması (yerinde hızlı değerlendirme [ROSE]), örnek yetersizliğini olasılığını azaltabilir.

## Tiroïd Sitoloji Örneklerinin Hazırlanması ve Boyanması

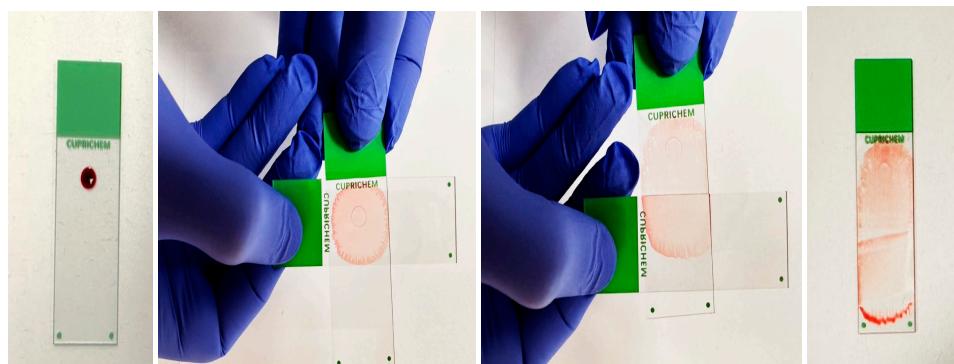
Aspirasyon işleminden sonra havada kurutulan ve alkollerle sabitlenmiş direkt yayma örnekleri, aspirasyon yıkamaları ve kist sıvısı örnekleri hazırlanabilir. İşlem öncesi hazırlık süreci doğru tanı oranlarını artırırken atipik sitoloji oranlarını azaltır. Alınan örneklerin sıvı ortama konması veya kurutulması tercih edilebilir, ancak herhangi bir yöntemin diğerlerine üstün olduğuna yönelik bilimsel bir kanıt yoktur. Direkt yaymalarda çoğunlukla Giemsa ve Papanicolaou boyaları kullanılır. Papanicolaou boyama isteniyorsa, burada en önemli nokta hızlı bir şekilde alkol tespiti yapılmasıdır. Hematoksilen ve eozin boyası önerilmez. Hangi yöntemin kullanılacağı uygulamayı yapan merkezin şartlarına ve deneyimine bağlı olarak değişir.

### Yaymanın hazırlanması

Alınan materyalin miktarına göre iki teknikten birisi kullanılır. Tek-Slayt Yagma Tekniği aspiratların az olduğu durumda, iki slayt yagma tekniğiyse bol miktarda materyal varsa tercih edilir.

#### a. Tek-slayt yagma tekniği;

1. Aspirat slaytin orta kısmına püskürtülür.
2. Yayıcı slayt olarak kullanılacak olan ikinci bir slayt, örnek slaytin üzerine çapraz bir açıyla yerleştirilir.
3. Örnek slayti sabit tutulurken yayıcı slayt örnek slaytinin sonuna doğru çekilir. Böylece hücreler düzgün bir şekilde yayılır ve slaytin tamamında hücre dağılımı homojen olur (Şekil 30.1).

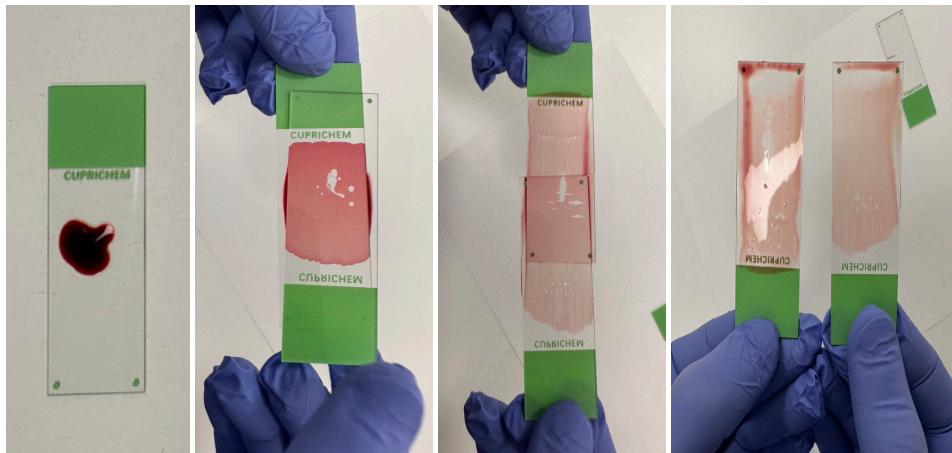


Şekil 30.1. Tek slayt yagma tekniği

#### b. İki slayt yagma tekniği;

1. Aspirat slaytin orta noktasının biraz altına damlatılır.
2. İkinci slayt örneğin üzerine gelecek şekilde örnek slaytına paralel biçimde düzgün bir şekilde hizalanır.
3. Örnek slayt ve ikinci slayt zit yönlerde doğru hafifçe çekilir, böylece her iki slaytta da düzgün ve homojen bir hücre dağılımı elde edilir (Şekil 30.2).

İki Slayt Yayma Tekniği ile elde edilen slaytların her biri, benzer miktarda hücresel materyal içerebilir. İlk slayt hava kurutulabilir, Diff-Quik boyası ile boyanabilir ve yerinde hızlı değerlendirme (ROSE) için kullanılabilir. İkinci slayt ise, hemen %95 alkollerle sabitlenerek Papanicolaou boyaması için kullanılabilir.



**Şekil 30.2.** İki slayt yayma tekniği

### Yayma sırasında zamanlamanın önemi

Yayma hızı aspiratın dokusuna göre belirlenir.

**Kalın aspiratlar:** Yayma işlemine başlamadan önce bir süre bekletilmesi gerekebilir. Bu, hücrelerin slaytlar arasında düzgün bir şekilde yayılmasına ve daha iyi bir hücre dağılımı elde edilmesine yardımcı olur.

**Sulu aspiratlar:** Hızlı hareket edilmezse slaytlar arasında çok fazla gerilim oluşabilir ve yayma işlemini gerçekleştirmek zorlaşabilir.

### Aspirasyonda yardımcı testlerin kullanılması

Aspiratların yardımcı çalışmalar için kullanılması gerekebilir (ör; akım sitometri, immünsitokimya ve moleküler analizi yapılabilecek hücre bloğu vb.). Bu durumda örneğin alınma şekli, taşınması ve preparatın nasıl hazırlanacağı önemli olabilir. Örneğin düşük dereceli lenfoproliferatif bir hastalık düşünülmüşse materyalin bir kısmı akım sitometrik inceleme için ayrılmalıdır. MTK şüphesi varsa hücre bloğunda kalsitoninın çalışılması gerekebilir. Benzer şekilde opere olmuş bir hastada tiroidektomi lojunda paratiroid ilerezidü tiroid dokusu ayrimında tiroid yıkama (washout) ya da hücre bloğuna yapılacak olan immünohistokimyasal çalışmalar yardımcı olabilir. Ayrıca neoplazi ayrimında faydalı olabilecek moleküler testler de kullanılabilir (yardımcı testler kısmında detaylandırılmıştır). Hasta başında yeterlilik değerlendirmesi bu ek testler için işlem sırasında karar verme ve duruma göre davranışa olanağı verir. Hasta başı yeterlilik değerlendirmesinde hızlı boyama kitleri yardımcı olabilir. Tüm bu işlemlerin başarısını artırmak için ön hazırlık yapılması önemlidir.

## Tiroid Sitolojisinin Raporlanması

Sitoloji raporunun temel amacı, sitolojik görünümleri tanımlamak, yorumlamak ve elde edilen verileri net, tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde ifade etmektir. Raporlar hastaların tanısı, tedavisi ve takibi konusunda klinisyene yardımcı olmalıdır. Tiroid aspirasyonlarının sitopatolojik raporlaması için standartlaştırılmış kategorik sistemlerin olması, anlaşılabilirlik açısından önemlidir ve bu sayede her hasta için standartlaşmış önerilerin yapılabilmesini mümkün kılar. Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan Bethesda Sistemi Tiroid Sitopatoloji Raporlaması (TBSRTC) altı adet tanışal kategori tanımlamaktadır ve bu açıdan oldukça yardımcıdır (Tablo 30.1).

Rapor içeriğini etkileyen en önemli faktörler; örneğin kalitesi, sitopatoloğa verilen klinik bilgiler ve raporlayan sitologdan etkilenebilecek gözlemci ve iç gözlemci değişkenliğidir.

Sınıflamada her patolojik kategori için değişen oranlarda kanser riski bildirilmiştir (Tablo 30.1). Ancak, çoğu NIIFTP ve benign raporu olan nodülün opere edilmediği düşünüldüğünde tabloda

**Tablo 30.1.** Bethesda sistemi 2023 baskısına göre tiroid sitolojisinde tanışal kategoriler

### I. Tanışal olmayan (Nondiyagnostik)

Sadece kistik sıvı

Neredeyse hiç hücre içermeyen örnek

Diger (değerlendirmeye engelleyecek kadar hemorajik, pihtlaşma artefaktı, kuruma artefaktı, vb)

### II. Benign

Folliküler nodüler hastalık (adenomatoid nodül, kolloid nodül, vb)

Kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit (klinik durumla uyumlu olarak)

Granüلومatöz (subakut) tiroidit

Digerleri

### III. Önemi belirsiz atipi

Nükleer atipi ya da diğer atipiler olarak belirtilmeli

### IV. Folliküler neoplazi

Eğer onkositik ise belirtilmeli (eski adıyla Hurthle hücreli)

### V. Malignite şüpheli

Papiller tiroid kanseri şüphesi

Medüller tiroid kanseri şüphesi

Metastatik kanser şüphesi

Lenfoma şüphesi

Digerleri

### VI. Malign

Papiller tiroid kanseri

Yüksek grade folliküler hücre kökenli kanser

Medüller tiroid kanseri

Undiferansiyel (anaplastik) kanser

Skuamöz hücreli kanser

Karışık özellikler olan (özellikler belirtilmeli) kanser

Metastatik kanser

Non-Hodgkin lenfoma

Digerleri

belirtilen bu kanser risklerinin seçime bağlı taraf tutmadan etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. NIFTP düşünülen olgularda rapora eklenecek notlar ve öneriler faydalı olabilir. Örneğin, bazı laboratuvarlar, kendi sitolojik-histolojik korelasyonlarına veya literatürde bulunanlara dayalı olarak genel kategori ile ilişkili malignite riskini belirtmek isteyebilir.

Ülkemizde de yaygın olarak kullanılan TBSRCT sisteminin üçüncü ve en son baskısı 2023 yılına aittir ve önceki iki baskından farklı olarak tanısal kategori isimleri sadeleştirilmiş, dünya sağlık örgütü 2022 yılı kanser sınıflamasında kullanılan terminolojiyle uyumlu hale getirilmiş, malignite riskleri elde edilen yeni verilere göre güncellenmiş, tanısal kategorilere yönelik önerilere yön vermesi açısından radyolojik görüntüleme ve moleküller test verilerinin kullanılması dahil edilmiş

**Tablo 30.2.** 2023 Bethesda Sınıflaması, tanısal kategorilere göre malignite riskleri ve genel klinik yaklaşım

Tanısal kategori	Malignite Riski ortalama % (aralık)	Genel klinik yaklaşım
I. Tanısal olmayan/Yetersiz	13 (5-20) <sup>a</sup>	İIA tekrarı (US ile)
II. Benign	4 (2-7)	Klinik ve sonografik takip
III. Önemi belirsiz atipi (AUS)	22 (13-30) <sup>b</sup>	İIA tekrarı, moleküler testler, tanısal lobektomi ya da takip
IV. Folliküler neoplazi	30 (23-34)	Moleküler testler <sup>c</sup> , tanısal lobektomi
V. Malignite kuşkusunu	74 (67-83)	Moleküler testler <sup>c</sup> , lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi
VI. Malign	97 (97-100)	Lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi

<sup>a</sup>: Malignite riski nodülün yapısına göre değişebilir, örneğin kistik bir nodül ve benign sonografik karakterli bir nodülde malignite riski belirtilenden daha düşük olabileceğinden, solid bir nodülde daha yüksektir, <sup>b</sup>: malignite riski nükleer atipi olan nodüllerde nükleer atipi dışında atipik özellikleri olan nodüllere göre daha yüksek olabilir, <sup>c</sup>: cerrahının genişliğine karar vermek için moleküler testler kullanılabilir

## Bethesda Sistemi Tiroid Sitopatoloji Raporlaması (TBSRTC)

### Tanısal olmayan/Nondiyagnostik (ND)/ Yetersiz

Bir numune aşağıdaki yeterlilik kriterlerini karşılamıyorsa “yetersiz” olarak kabul edilir. Bir tiroid İIA örneği, tercihen tek bir slaytta, her grupta en az on hücre olmak üzere, en az altı grup iyi boyanmış, bütünlüğü bozulmamış ve kolaylıkla tanımlanabilen folliküler hücre içeriyorsa değerlendirme için yeterli kabul edilir.

Bu durumun istisnaları aşağıdaki özel durumlar için geçerlidir:

- Sitolojik atipili solid nodüller. Önemli sitolojik atipi içeren bir örnek asla ND olarak kabul edilmez. Minimum folliküler hücre sayısı şartı aranmaksızın herhangi önemli bir atipinin rapor edilmesi zorunludur.
- İnflamasyonlu solid nodüller. Lenfositik (Hashimoto) tiroiditi, tiroid apsesi veya granülo-matóz tiroidit olgularındaki nodüller sadece inflamatuvar hücre içerebilir. Bu tür aspiratlar ND olarak değil benign olarak yorumlanır. Minimum folliküler hücre sayısı şartı yoktur.
- Kolloidal nodüller. Bol miktarda kolloid içeren örnekler benign kabul edilir ve değerlendirmeye için yeterlidir. Kolayca tanınable bir kolloid mevcutsa minimum folliküler hücre sayısı gerekli değildir.

Aşağıdaki senaryolar tanısal kabul edilmeyen örnekleri tanımlar:

- Her biri on hücreden oluşan, iyi korunmuş, iyi boyanmış altı folliküler hücre grubundan daha azı (yukarıdaki istisnalara bakınız).
- Kötü hazırlanmış, kötü boyanmış veya önemli ölçüde gizlenmiş folliküler hücreler
- Kist sıvısı. Histiyosit içeren veya içermeyen kist sıvısı ve on benign folliküler hücreden oluşan altı gruptan daha az.

Yeterlilik için önerilen kriterler sadece folliküler hücreler için geçerlidir. Makrofajlar, lenfositler ve diğer malign olmayan hücresel bileşenleri dikkate almaz. İİA ile folliküler hücrelerin elde edilebilmesi kısmen lezyonun yapısına bağlıdır. Örneğin benign kistler gibi bazı lezyonlardan çok fazla folliküler hücre elde edilemez. Kist sıvısında sadece makrofajlar bulunabilir, ancak bu lezyonlar basit ve 3 cm'in altındaysa malignite riski düşüktür. Bununla birlikte, sitopatolog her zaman klinik veya sonografik bilgilere sahip değildir ve izole olarak, bir örnek tamamen sıvı ve histiyositlerden oluşuyorsa, kistik Papiller tiroid kanseri (PTK) olasılığı dışlanamaz. Sadece kistik sıvısı olan daha genç hastalarda, başta PTK olmak üzere malignite riskinin biraz daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu olgular ND olarak ve ardından "sadece kist sıvısı" alt kategorisiyle raporlanır. Hastanın kliniğine bağlı olarak (örn. basit, unilocüler bir kistin ultrason kanıtı), bu örnekler ND olarak rapor edilse de solid komponenti ya da aile hikayesi gibi risk faktörleri yoksa klinisyen tarafından yeterli kabul edilebilir.

İlk değerlendirmede ND sonucu alan nodüller, tümüyle kistik olmadıkça yeniden aspire edilmelidir. Kistik komponentin büyüklüğü tanısal sitoloji sonucu için bağımsız bir belirleyicidir. Kistik komponent büyükçe ND sitoloji olasılığı artar. Biyopsi kaynaklı iltihabın ve potansiyel olarak şüpheli atipinin çözülmesine izin vermek için bir İİA'yi tekrarlamadan önce birkaç ay beklemek alışilatedilmiş olsa da böyle bir kısıtlamayı destekleyen çok az kanıt vardır. Literatür üç aydan daha kısa erken tekrarın, atipik sitoloji sıklığını artırmadığını gösterir.

İlk ND örneğinden sonra tekrarlanan aspirasyonlar için ultrason eşliğinde hasta başı yeterlilik değerlendirmesi, özellikle solid nodüller için tercih edilir. Hasta başı yeterlilik olmaksızın, nodülden üç ayrı örnek almak, yetersiz örneklerin oranını azaltabilir. Sıvı bazlı sitoloji çalışılan ve ilk başta ND olan İİA'ların kalan materyalden hücre bloğu oluşturmak, bazı örnekleri tanısal yeterliliğe sahip bir örneğe dönüştürebilir. İİA'yi tekrarlamak, özellikle daha küçük kistik bileşenli lezyonlarda, olguların %60-80'inde tanısal bir yorum sağlar. ND yorumu yapılan çoğu nodül daha sonra benign olarak raporlanır. İki ardışık ND/UNS örneğinden sonra, klinik bulgulara bağlı olarak klinik ve sonografik takip veya cerrahi düşünülmelidir. Kistik lezyonlarda malignite riski düşük olduğu için, başlangıçta ND sonucu alan çoğu kistik nodülü tekrar aspirasyonu, yalnızca ultrason bulguları şüpheliye gerçekleştirilmelidir.

## **Benign**

Çoğu tiroid nodülü benign olduğu için, benign sonuç en yaygın İİA yorumudur (tüm olguların yaklaşık %60-70'i).

***Benign folliküler nodül*** "Benign folliküler nodül (BFN)" tanımı, değerlendirme için yeterli olan ve farklı oranlarda kolloid ve benign görünümlü folliküler hücrelerden oluşan örneğe denir. Sitoloji raporlamasında genel BFN terimi kullanılabilir; sitomorfolojik bulgulara ve ilişkili klinik sunuma bağlı olarak kolloidal nodül, nodüler guatr, hiperplastik/adenomatoid nodül veya Graves hastalığı gibi daha spesifik benign alt gruplara sınıflandırılabilir.

*Graves hastalığı* tiroidde bazen büyük ve/veya soğuk nodüller gelişebilir ve bu da eş zamanlı bir malignite şüphesi uyandırarak İIA yapılmasını gerektirir. Graves hastalığının sitolojik özellikleri spesifik değildir ve kesin tanı için klinik korelasyon gereklidir. Aspiratlar genellikle hücreli olup, bol miktarda kolloid ve değişken sayıda folliküler hücre içeren Graves olmayan BFN'lerle benzer özellikler gösterir. Bazen, arka planda lenfositler ve onkositler görülebilir.

*Lenfositik Tiroidit* Lenfositik tiroidit, lenfositler, lenfoid folliküler ve onkositik metaplazi ile karakterize edilir ve sitolojik inceleme sonucunda lenfositik tiroidit teşhisini konulur.

*Granülamatöz tiroidit* Örneklerde hücre miktarı hastalığın evresine bağlı olarak değişir. Granülomlar, çok çekirdekli dev hücreler, nötrofiller ve eozinofiller bulunur. İlerleyen evrelerde örnekler hiposellüler olup dev hücreler, lenfositler ve makrofajlar görülür. İnvolüsyon aşamasında ise dev hücreler ve inflamatuvar hücreler bulunmayabilir; bazı örnekler değerlendirme için yetersiz olabilir.

### Önemi belirsiz atipi (Atypia of Undetermined Significance)

Son baskı TBRSTC'de karışıklıkların ortadan kaldırılması amacıyla önemi belirsiz folliküler lezyon (FLUS) teriminin kullanımı bırakılmıştır. Bunun yerine sadece AUS teriminin kullanılması önerilmiştir. Bu kategorideki tüm hastalar opere edilmediğinden net bir ROM vermek güçtür. Yenilenen aspirasyonu benign gelen olgular ve/veya moleküller test sonucu benign olanlarda cerrahiye gerek duyulmayabilir. Bu da benign kabul edilerek ROM'un düşmesine neden olur. Bu sitolojik kategori "folliküler neoplazi" ve "malignite kuşkusu" kategorileri için tanımlanan atipi kriterlerini karşılamayan, ancak belli atipik özellikleri bulunduran örnekler için kullanılır. Malignite riskini belirleyen en önemli nokta var olan atipinin türüdür. En yüksek malignite riski nükleer atipi (daha önceki sınıflamada hücreSEL olarak isimlendirilmiştir) için geçerliken, diğer atipilerde (yapışal atipi, onkostik ve lenfositik atipi) alt gruplarında risk daha düşüktür (örneğin bir seride %59 vs %6). Yeni sınıflama bu atipik özelliklerde nükleer ve diğer atipiler olarak iki alt grup şeklinde tiplendirme yapılmasını önerir. Bu olgularda sürecin yönetilmesinde moleküller çalışmalardan yararlanılması da yeni öneriler olarak eklenmiştir.

Bu durumda tekrar İIA veya moleküller test ile konservatif yaklaşım önerilir. Tekrar İIA, daha kesin bir sitolojik yorum sağlar. İlk aspirasyonu AUS olan nodüllerin sadece %10-30'u tekrar AUS olarak raporlanır. Bu olgularda BRAF V600E mutasyon testi düşük duyarlılığı sahiptir. Afirma gen ekspresyon sınıflandırıcısı (GEC) gibi negatif prediktif değeri yüksek moleküller çalışmalar bu olgularda negatifse, malignite riski düşüktür. Cerrahi yerine gözlem kararı sitolojik, moleküller, klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra klinik risk faktörleri ve hasta tercihlerine göre verilmelidir.

### Folliküler neoplazi

Yeni TBRSTC'de karışıklığa neden olan, "malignite kuşkusu" tanımı ile karışan "folliküler neoplazi kuşkusu" terimi bırakılmıştır. Hücre yoğunluğu yüksek ve/veya mikrofollikül oluşum gösteren folliküler hücrelerden oluşan bir örneği tanımlar. Örnek en azından orta düzeyde sellüler olmalıdır. Örneğin büyük kısmının mikrofollikül oluşumu ve/veya kalabalıklaşma, trabekül oluşturma eğilimi gibi yapışal anormallik taşıyan tek tek follikül hücresi ya da da hücrelerinden

olması şartı vardır. Bir önceki sistemde muhtemelen “folliküler neoplazi kuşkusu” tanımının içine “papiller benzeri nükleer özellikler taşıyan non-invaziv folliküler tiroid neoplasisi (NIFTP)” olguları dahil olmuştur. NIFTP olgularında gereksiz yere “malign-PTK” ya da “malignite şüphesi-PTK şüphesi” tanısı nedeniyle geniş cerrahiye verilmemesi, lobektomi ile tedavi edilmesi açısından tekrar İIA yapılması düşünülebilir. Yeni güncellemede NIFTP’yi bu tanımın dışında bırakmak için özellikle yapısal değişikliklerin içinde gerçek papilla olmaması, intranükleer psödoinklüzyonların hiç olmaması ya da en azından nadir saptanması gibi iki şartın altı çizilmişdir. Bu tanım içinde sadece orta derecede nükleer değişiklikler (orta derecede genişleme, kontür düzensizliği ve/veya kromatinde şeffaflaşma) bırakılmıştır. Folliküler neoplazi tanısı lobektomi gerektirir. Bununla birlikte, klinik ve sonografik özellikler değerlendirildikten sonra, doğrudan cerrahiye devam etmek yerine malignite risk değerlendirme verilerini desteklemek için moleküler testler kullanılabilir.

Geçmişte “folliküler neoplazi-Hurthle hücre tipi” yerine yeni güncellemeye “folliküler neoplazi-onkositik folliküler neoplazi” tanımını önerir. Bu tanım 2022 dünya sağlık örgütü terminolojisi ile uyumu sağlamıştır ve %25-50 oranında belirgin bir malignite riski taşır. Eski baskılarda olduğu gibi, değişik boyutta nükleusa ve hücre boyutuna sahip onkositlerin yoğun olduğu ve kolloidin olmadığı örnekler bu tanıma girer. Fokal onkositik hiperplazi gösteren benign nodüller ve onkositik özellikler taşıyan MTK ve PTK subtipleri gibi diğer neoplazilerle ayırcı tanısı önemlidir.

### Malignite kuşkusu

Tanısal kategori “Malignite Kuşkusu” (MK), bazı sitomorfolojik özelliklerin (çoğunlukla PTK özellikleri) malignite şüphesini güçlü bir şekilde artırdığı ancak bulguların kesin bir teşhis için yeterli olmadığı durumlar için kullanılır. Folliküler veya Hurthle hücre neoplazmi şüphesi taşıyan örnekler bu kategoriden hariç tutulur. Malignite kuşkusu kategorisi için morfolojik değişiklıkların önemi malignitenin olasılığının fazla olması durumunda artar. Bazı NIFTP olguları da bu tanı içine girebilir. Yeni baskı TBRSTC böyle bir kuşku varsa, total tiroidektomi yerine lobektomi seçeneğinin gündeme alınmasına yön verebileceği için raporda belirtmesini önerir.

### Papiller tiroid karsinomu kuşkusu

#### a) Patern A (Fokal Nükleer Değişiklikler Paterni)

Örnek orta derecede veya yüksek derecede sellülerdir. Normal folliküler hücrelerle (çoğunlukla makrofollikül paternde düzenlenenmiş) nükleer büyümeye, nükleer solukluk, nükleer oluklar, nükleer zar düzensizliği ve/veya nükleer şekil bozukluğu olan hücreler karışıkta. İntranükleer psödoinklüzyonlar (INCI’ler) çok az veya yoktur ve psammom cisimleri ve papiller yapılanma yoktur.

#### b) Patern B (İnkomplet Nükleer Değişiklikler Paterni)

Örnek seyrek, orta derecede veya yüksek derecede sellülerdir. Genel olarak hafif-orta derecede nükleer büyümeye ile hafif nükleer solukluk vardır. Nükleer oluklar bellidir, ancak nükleer zar düzensizliği ve nükleer şekil bozukluğu minimumdur veya yoktur. INCI’ler çok az veya yoktur ve psammom cisimleri veya papiller yapılanma yoktur.

#### c) Patern C (Seyrek Hücreli Örnek Paterni)

Papiller tiroid karsinomunun birçok özelliği mevcuttur, ancak örnek çok seyrek hücrelidir.

#### d) Patern D (Kistik Dejenerasyon Paterni)

Hemosiderin yüklü makrofajların varlığına dayanarak kistik dejenerasyon kanıtı vardır. Dağınık gruplar ve folliküler hücre tabakaları büyümüş, soluk çekirdeklidir, bazlarında nükleer yarıklanma vardır, ancak INCI'ler çok az veya yoktur ve psammom cisimleri veya papiller yapılanma yoktur.

#### Medüller tiroid karsinomu kuşkusu

Örnek az veya orta derecede sellülerdir. Kohezyonu olmayan küçük veya orta boyutlu hücrelerden oluşan monomorfik bir popülasyon ve yüksek nükleer/sitoplazmik oran bulunur. Nükleus eksantrik olarak yerleşmiştir ve fiksasyon koşullarının suboptimal olması nedeniyle bulanıklaşmış kromatin bulunur; belirgin sitoplazmik granül yoktur. Amorf materyalin kolloid veya amiloid küçük parçaları olabilir. Medüller karsinom tanısını doğrulamak için ek immün histokimyasal çalışmalar için yeterli materyal yoktur.

#### Lenfoma kuşkusu

Örnek sellülerdir, çok sayıda monomorfik küçük ila orta boyutlu lenfoid hücrelerden oluşur. Örnek seyrek ve atipik lenfoid hücre içerir. Lenfoma tanısını doğrulamak için yardımcı akım sitometresi veya immün histokimyasal çalışmalar için materyal yetersizdir.

“Malignite kuşusu, PTK şüphesi” İIA sonucu ile ilgili klinik-cerrahi öneriler, bu kategorideki yüksek malignite oranı nedeniyle genellikle malignite için planlanan bir işlem düşünülmescini uygundur. Bu durumda sıklıkla total tiroidektomi uygulanır. Cerrahi ve kapsamına ilişkin önerilerde, dikkatli preoperatif klinik ve radyografik risk sınıflandırması ile elde edilen önemli klinik veriler göz önünde bulundurulmalıdır. Ultrasonografik preoperatif sınıflandırma, tiroid nodülü değerlendirmesinde en son Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzlarına göre önem kazanmaktadır ve malignite tahminine katkı sağlar.

ATA'nın düşük riskli tiroit kanserlerinde (4 cm veya daha küçük, ekstratiroidal uzanım ve bölgesel nodal metastaz olmaksızın) cerrahi kapsamı azaltma ve postoperatif radyoaktif iyot tedavisinin rutin kullanımını azaltma girişimleri, lobektomi seçeneğini başlangıç cerrahi yönetimi olarak artırmaktadır.

### Malign

#### Papiller tiroid karsinomu

Klasik (konvansiyonel) PTK, papiller yapı ve karakteristik nükleer değişiklikler sergileyen tiroid folliküler epitelinden kaynaklanan malign epitelyal tümördür. Kriterler aşağıda sıralanmıştır.

- Papilla ve/veya tek tabakalar halinde düzenlenmiş hücreler
- Hücresel girdaplar (“soğan kabuğu” paterni)
- Üst üste binme gösteren kalabalık ovaloid nükleuslar
- Nükleer yarıklanmalar
- İntranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonlar (INCI'ler)
- Ince kromatini soluk çekirdekler
- Kalın nükleer membranlar
- Psammoma cisimcikleri

Konvansiyonel (klasik) PTK tanısı açısından yasmalar ve sıvı bazlı preparatlar (LBP) arasında bazı küçük farklılıklar vardır. LBP yönteminin kullanımı ile gözlenen sitomorfolojik özelliklerin farkında olmak faydalıdır.

PTK varyantları, temel nükleer özelliklere sahip olmalarına rağmen, farklı patern, sitoplazmik özellikler ve zemin özelliklerine sahip olabilirler. Onun üzerinde belgelenmiş PTK varyantı vardır; bazıları daha agresif, bazıları ise daha hafif seyirli hastalıklara yol açar. Bu varyantlar içerisinde özellikle kolumnar hücreli, "tall cell" ve "hobnail" varyantları daha agresif gidişat ile ilişkilidir. Daha agresif gidişatla ilişkili olan varyantların moleküler özelliklerinde TERT ve TP53 mutasyonları dikkati çekmektedir. Buna karşılık Noninvaziv Folliküler varyant Papiller Tiroid Karsinomu neredeyse hiç metastatik veya nüks potansiyeli olmayan indolent bir hastalıktır ve bu nedenle NIFTP olarak yeniden sınıflandırılmıştır. 2022 Dünya Sağlık Örgütü Endokrin Tümörler sınıflamasında Düşük Malignite Potansiyelli tümörler arasında yer almaktadır. İnce İğne Aspirasyonu (İIA) sırasında PTK varyantlarının tanınması genellikle gereklidir ve kesin alt tiplendirme nadiren mümkündür. Özette, PTK varyantlarının tanınması genellikle İIA sırasında gereklili olmamakla birlikte, farklı alt tiplerin fenotipik özelliklerinin bilinmesi yanlış tanı riskini azaltabilir.

### **Medüller tiroid karsinomu**

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid bezinin parafolliküler hücrelerinden (C-hücreleri) köken alan malign nöroendokrin bir neoplazmdir. MTK tiroid karsinomlarının yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır.

MTK, sporadik ve kalıtsal formlarda ortaya çıkar. Sporadik MTK (vakaların %70-80) genellikle yetişkinlerde soliter tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Buna karşılık, kalıtsal MTK'lı hastalar genellikle multifokal bilateral tiroid tümörleri geliştirir ve tanı yaşı sendroma göre değişir. Kalıtsal sendromlar arasında multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A, familial medüller tiroid karsinomu (FMTK) ve MEN tip 2B bulunmaktadır. Tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

- Aspiratlar orta ila belirgin sellülarite mevcuttur.
- İzole hücreler halinde dağılım gösterebilir.
- Hücreler plazmasitoid, poligonal, yuvarlak ve/veya iğ şeklinde dir.
- Neoplastik hücreler genellikle sadece hafif ila orta derecede pleomorfizm gösterir.
- İnce veya kaba granüler ("tuz ve biber") kromatin ile binükleasyon yaygındır.
- Nükleer psödoinklüzyonlar görülebilir.
- Amiloid sıklıkla mevcuttur ve kalın kolloidi andıran yoğun, amorf materyal olarak görünür.
- Hücreler tipik olarak kalsitonin, CEA, nöroendokrin belirteçler (kromogranin, sinaptofizin) ve TTF1 ile güçlü immünoreaktiftir. PAX8 için immünoreaktivite değişkendir. Tiroglobulin negatiftir.

MTK tanısı alan hastalar için öncelikle boyun ultrasonu, serum kalsitonin ve CEA ölçümü yapılmalıdır. Metastatik hastalık belirtisi olan hastalar için sistemik görüntüleme çalışmaları gerekebilir. Ayrıca, kalıtsal RET mutasyonları için genetik testler yapılmalı ve kalıtsal MTK'lı hastalar feokromositoma ve hiperparatiroidizm açısından değerlendirilmelidir. MTK'nın cerrahi tedavisi genellikle total tiroidektomi ve santral lenf nodları diseksiyonu ile, görüntüleme çalışmaları ve serum kalsitonin düzeylerine bağlı olarak lateral servikal lenf düğümü diseksiyonu düşünülür.

## Az differansiyel Tiroid Karsinomu

Az differansiyel tiroid karsinomu (ADTK), tüm tiroid kanserlerinin %0.3-6.7'sini oluşturan nadir bir kanserdir. Başvuru yaşı 18 ila 63 yıl arasında olup, kadınlarda biraz daha sık görülür.

İyi differansiyel tiroid karsinomları (papiller karsinom, folliküler karsinom ve Hurthle hücre karsinomu) ile differansiyel olmamış (anaplastik) tiroid karsinomu arasında orta düzeyde agresif klinik seyir gösterir. ADTK'ler sıklıkla ileri evrede tanı alır, yerel nüks eğilimi gösterir ve bölgesel lenf düğümlerine, akciğerlere ve kemiklere metastaz yapma eğilimindedir. ADTK olan hastaların 5 yıllık ortalamada sağkalımı yaklaşık %50'dir. ADTK, folliküler hücre kökenli bir tiroid karsinomu olup, insüler, solid veya trabeküler büyümeye paterni ile karakterizedir. Saf formda, ADTK papiller tiroid karsinomunun klasik nükleer özelliklerinden yoksundur ve mitozlar, nekroz veya küçük kıvrımlı çekirdekler gibi kötü differansiyel özelliklerin varlığıyla PTK'den ayrılır. ADTK'nın en klasik formu, ince fibrovasküler sınır çizgisi ile belirlenen "hücre yuvaları" veya insüler hücre gruplarıyla tanımlanan insüler tipidir. Bazı durumlarda, ADTK'ler, kötü differansiyel hücrelerle değişken oranlarda karışmış papiller veya folliküler karsinomun tipik mikroskopik özelliklerini gösteren daha iyi differansiyel bir bileşenle ilişkilendirilebilir. Onkositik (Hurthle hücre) özelliklerin varlığı, ADTK tanısını dışlamaz. Tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

- Sellüler preparatlar insular, solid veya trabeküler bir yapılanma izlenir.
- Az sitoplazmalı (bazen plazmasitoid) veya onkositik özelliklere sahip tek tip bir malign folliküler hücre popülasyonu vardır.
- Hücreler değişken nükleer atipi ile yüksek nükleer/sitoplazmik (N/S) oranına sahiptir.
- Kolloid azdır.
- Apoptoz, mitotik aktivite ve nekroz mevcuttur.

ADTK'lerin kötü klinik prognozu nedeniyle, genellikle iyi differansiyel tiroid karsinomlarından daha agresif bir yaklaşım gerektirirler ve ameliyat sonrası I-131 tedavisi düşünülür. Uzak metastaz olmayan T3 evreli PDTC'ler ile tüm T4 tümörler ve bölgesel lenf düğümü tutulumu olan vakalar ameliyat ek olarak eksternal ışın radyoterapisinden fayda sağlarlar. Gelişen hedeflenebilir tedaviler için mutasyon analizi ve mutasyon spesifik tedaviler de bu hastalar için düşünülebilir.

## Differansiyel olmayan (Anaplastik) Tiroid Karsinomu

Undifferansiyel (anaplastik) tiroid karsinomu (ATK), son derece agresif bir tiroid kanseri olup, tüm tiroid kanserlerinin %5'inden azını oluşturur ve en kötü progozo sahiptir. Hastaların çoğu, başlangıç tanısından 6 ay ila 1 yıl içinde hastalıklarına yenik düşer. Genellikle 50 yaşın altındaki bireylerde nadiren görülür ve kadınlarda daha yaygındır. Hastalar sert, nodüler bir tiroid bezi ve hızla büyüyen bir kitle ile başvururlar. Boyundaki büyümeye, tümörün çevredeki yumuşak dokulara infiltre ederek büyümesi ve/veya reaktif fibrozis nedeniyedir. ATK'lı hastaların yarısı önemli boyun basısı bildirir ve bu nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ve/veya ağrıya yol açabilir. Hastaların %25-50'si lenfadenopati ve/veya uzak metastazlarla başvurur, en sık akciğerlere yayılır. Uzun süreli guatr öyküsü siktir ve hastalar genelde ötiroiddir. Tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

- Aspiratlar değişken hücresellik gösterir
- Neoplastik hücreler izole hücreler ve/veya değişken büyülüklükte gruplar halinde dağılır.
- Hücreler oldukça pleomorfik ve heterojen görünümde olabilir.
- Nekroz, yaygın inflamasyon (ağırlıklı olarak nötrofiller, "apse benzeri") ve/veya fibröz bağ dokusu mevcut olabilir.

- Tümör hücresi sitoplazmasının nötrofilik infiltrasyonu görülebilir.
- Mitotik figürler genellikle çok sayıda ve anormaldir.
- Tümörler Pan-keratinler, PAX 8 ve vimentin ile genellikle pozitiftir ancak fokal olabilir. TTF-1 ve tiroglobulin genellikle negatiftir. TP53, CTNNB1 ( $\beta$ -katenin), RAS (ör; HRAS, KRAS ve NRAS) ve BRAFV600E mutasyonları vakaların sırasıyla %80, %70, %50 ve %30'unda görülür.

ATK hastalarının genel sağ kalımı 20 yıldan fazla süredir önemli ölçüde değişmemiştir.

## **Metastatik Tümörler, Lenfomalar ve Nadir Tümörler**

Tiroïd nodüllerinde ince iğne aspirasyonu (İİA) örneklerinde uzak organlardan metastazlar ve komşu organlardaki tümörlerden doğrudan yayılım nadirdir ancak önemlidir. Nadir durumlarda, tiroïddeki bir metastaz, uzak bir malign tümörün ilk ortaya çıkışını olarak tespit edilebilir. Tiroïd tutabilecek yakındaki yapıların tümörleri arasında farinks, larenks, özefagus, mediastinum ve bölgesel lenf düğümleri bulunur. Klinik olarak tiroïd metastazı olarak ortaya çıkan en yaygın tümörler, akciğer, meme, deri (özellikle melanom), kolon ve böbrek kanserleridir. Sıklık, cerrahi ve otopsi serilerinde değişir (yaklaşık %2.7-4.0). Metastazlar, mikrometastazlar dahil olmak üzere, kanser otopsilerinin %10'unda bulunur. Metastatik karsinomlar tipik olarak üç farklı paternde ortaya çıkar: 2 mm'den küçük çapta çok sayıda küçük nodül, soliter büyük nodüller ve yaygın tutulum. Küçük nodüller bulunduğuanda, İİA örnekleri, yerli folliküler epitel hücreleriyle karışık neoplastik hücreler olarak izlenebilir. Rutin ve özel boyalarla, tiroïdin primer neoplazmin- dan ayırm coğulnukla başarılabilir, ancak bunu desteklemek için klinisyenlerden, talep formunda malignite öyküsünü sağlamaları beklenir.

Malign lenfomalar, tiroïdin primer maligniteleri olarak ya da sistemik hastlığın bir belirtisi olarak tiroïd bezi içinde ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Çoğu primer tiroïd lenfoması B-hücre kökenlidir. Lenfomalar, tiroïd neoplazmlarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve genellikle Hashimoto tiroiditi ile ilişkilidir. Tiroïdin primer tümörleri olarak plazma hücreli neoplazmlar, Hodgkin lenfoma ve Langerhans hücreli histiositoz nadir olsa da görülmektedir.

## **Yardımcı Çalışmalar**

### **İmmünohistokimya (IHK)**

Yardımcı immünonositokimyasal teknikler spesifik tiroïd lezyonlarının teşhisinde yardımcı olabilir ancak bunların kullanımı kullanılan spesimen hazırlama türüne bağlıdır. İmmünonositokimya, varsa sitoloji veya hücre bloğu üzerinde gerçekleştirilebilir. IHK aşağıdaki durumlarda kullanılabilir.

- Özellikle metastatik hastalık olmak üzere sorunlu vakaların tanısının doğrulanmasına yardımcı olmak (örneğin iyi diferansiyeli PTK tipik olarak tiroglobulin +, TTF1 +, PAX8 +, HBME1 + ve CK19 +)
- Medüller tiroïd karsinomlarının tanısına yardımcı olmak (tipik olarak kalsitonin +, CEA +, kromogranin +, sinaptofizin +, TTF1 + ve tiroglobulin).
- Lenfomalar ile anaplastik tiroïd karsinomları ve/veya diğer daha nadir primer tiroïd lezyonları veya tiroïd bezine metastatik tümörler (örn. baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, diğer metastatik karsinolar veya melanom) arasında ayırm yapmak.

## Moleküler Testler

Tiroid karsinomunun tanışal çalışmaları için yardımcı moleküler testler gerekli olmasa da yeni nesil sekanslama teknikleri, altın standart sitolojik ve histolojik incelemeleri tamamlayan güvenilir analizler olarak görülmektedir. Örneğin, ameliyat öncesi ve sonrası analizler için moleküler paneller bazı akademik merkezler tarafından rutin olarak kullanılmaktadır; ince igne aspirasyonlarının (İIA) ameliyat öncesi testleri hastayı doğru cerrahi prosedüre yönlendirebilirken, ameliyat sonrası testler risk sınıflandırılmasına ve tedaviye dirençli hastalık ilerlemesi durumunda potansiyel olarak eyleme geçirilebilir genetik olayların tanımlanmasına odaklanmaktadır.

Papiller tiroid kanserleri (PTK), genellikle MAPK sinyal yoluğini düzenleyen genler içeren mutasyonlar ve füzyonlarla yönlendirilir. PTK'lerde BRAF proto-onkogeninin p.V600E mutasyonu en yaygın genetik değişikliktir. PTK'ler ayrıca RET, NTRK1-3, BRAF ve ALK gibi terapötik değeri olan füzyonları içerebilir. RET füzyonları, özellikle radyasyona maruz kalan ve pediyatrik PTK'lerde yaygın olan önemli genetik olaylardır. Bu alterasyonların bakılması dirençli hastalarda tedaviye yönlendirici olabilir. Düşük mutasyon yüküne sahiptir ve genetik olarak stabildir. PTK'lerde, BRAF ve TERT promotör mutasyonları önemli genetik değişiklikler olarak önemli çekmaktadır. Bu mutasyonlar, tedavi stratejilerini ve прогнозları etkileyebilir. Ayrıca, genomik yeniden düzenlemeler, özellikle RET ve diğer füzyonlar, potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Torregrossa L, Poma AM, Macerola E, Rago T, Vignali P, Romani R, Proietti A, Di Stefano I, Scuotri G, Ugolini C, Basolo A, Antonelli A, Materazzi G, Santini F, Basolo F. The Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology: Cytohistologic and molecular correlations on 37,371 nodules from a single institution. *Cancer Cytopathol.* 2022 Nov;130(11):899-912. doi: 10.1002/cncy.22618. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35789118; PMCID: PMC9796474.
2. Rossi ED, Pantanowitz L, Raffaelli M, Fadda G. Overview of the Ultrasound Classification Systems in the Field of Thyroid Cytology. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 23;13(13):3133. doi: 10.3390/cancers13133133. PMID: 34201557; PMCID: PMC8268099.
3. Wong KS, Barletta JA. The new endocrine WHO classification: What does this mean for thyroid cytology? *Cancer Cytopathol.* 2022 Sep;130(9):658-662. doi: 10.1002/cncy.22634. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35969231.
4. Aydemirli MD, Snel M, van Wezel T, Ruano D, Obbink CMH, van den Hout WB, Schepers A, Morreau H. Yield and costs of molecular diagnostics on thyroid cytology slides in the Netherlands, adapting the Bethesda classification. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Oct;4(4):e00293. doi: 10.1002/edm2.293. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34505415; PMCID: PMC8502216.
5. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1159-65. doi: 10.1089/thy.2009.0274. PMID: 19888858.
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017 Nov;27(11):1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500. PMID: 29091573.
7. Kocjan G, Chandra A, Cross PA, Giles T, Johnson SJ, Stephenson TJ, Roughton M, Poller DN. The interobserver reproducibility of thyroid fine-needle aspiration using the UK Royal College of Pathologists' classification system. *Am J Clin Pathol.* 2011 Jun;135(6):852-9. doi: 10.1309/AJCPZ33MVMGZKEWU. PMID: 21571958.
8. Poller DN, Bongiovanni M, Trimboli P. Risk of malignancy in the various categories of the UK Royal College of Pathologists Thy terminology for thyroid FNA cytology: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol.* 2020 Jan;128(1):36-42. doi: 10.1002/cncy.22201. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31722134.
9. Witt BL, Schmidt RL. Rapid onsite evaluation improves the adequacy of fine-needle aspiration for thyroid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2013 Apr;23(4):428-35. doi: 10.1089/thy.2012.0211. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23043247.
10. Vohra P, Khanafshar E, Balassanian R. Interventional cytology benefits patients undergoing thyroid FNA. *Cancer Cytopathol.* 2023 Apr;131(4):214-216. doi: 10.1002/cncy.22649. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36177880.
11. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2023 Sep;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub 2023 Jul 8.



## DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2022 SINİFLAMASI TEMELİNDE TİROİD TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### Giriş

Tiroid bezinin tümörleri en sık görülen endokrin tümörlerdir. Önemli bir bölümü, tiroid bezi içerisinde yer alan hücrelerin büyük bölümünü oluşturan follikül epitel hücrelerinden gelir. Tümörlerin az bir kısmı ise, nöroendokrin sistemin bir komponenti olan ve kalsitonin salgılayan C hücrelerinden kaynaklanır. Paratiroid ve timus tümörleri, embriyolojik ve anatomik yakınlıklar ve bazı olgularda tiroid bezi içinde yer almaları nedeniyle tiroid tümörü izlenimi verecek şekilde ortaya çıkabilirler. Her organda olduğu gibi, stromal ve hematopoietik hücrelerden kaynaklanan primer tümörler olabileceği gibi, tiroidde germ hücreli tümörler de ortaya çıkabilir. Son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında yer alan tiroid tümörleri Tablo 31.1'de gösterilmiştir. Bu yazında en sık rastlanan tiroid tümörlerinin makroskopik, histolojik ve moleküller özelliklerine değinilecektir. Bu metinde yer alan bilgiler ağırlıkla DSÖ tarafından 2022 yılında yayınlanan "Endokrin ve Nöroendokrin Tümörlerin Sınıflaması" başlıklı kitabın tiroid bölümünden alınmıştır. Burada özetlenen bilgilerin daha kapsamlı haline bu kaynaktan ulaşılabilir. Histopatolojik değerlendirmenin esaslarına ilişkin olarak kaynaklar arasında bulunan CAP rehberinin okunması ve mümkün olduğunda uygulanması tavsiye edilir. Kaynakçada yer alan diğer makaleler de tiroid tümörlerinin patolojik özellikleri konusunda daha ileri bilgi sahibi olmak isteyenler için bir okuma listesi nitelliğini taşımaktadır.

### Tiroid Tümörleri

Tiroidin foliküler hücre kökenli tümörleri son sınıflamada üç ana grupta ele alınmaktadır: 1) benign neoplaziler 2) düşük riskli neoplaziler ve 3) belirti vermeyen rastlantısal olgulardan agresif, öldürücü tümörlere kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsayan karsinomlar.

Tiroidin iyi huylu tümörleri olan adenomlar çoğunluğu mikro veya makrofoliküler organizasyon gösteren ve RAS benzeri bir moleküler profil sergileyen tümörlerdir. Bazı adenomlar onkositik hücrelerden oluşur (Hürthle hücreli adenomlar). Başka bir adenom tipi ise, cAMP yolunu aktive eden mutasyonlar nedeniyle hiperfonksiyon gösteren ve bunu yansıtan papiller yapılar bulunan 'papiller organizasyonlu foliküler adenom'dur. Tiroidin en sık görülen lezyonlarından biri de hiperplazi-neoplazi spektrumunu kapsayan multifokal iyi huylu foliküler nodüller ile karakterlidir. "Foliküler nodüller hastalık" olarak tanımlanan bu hastalıkta, hiperplastik ve neoplastik karakterdeki lezyonlar morfolojik kriterler kullanılarak birbirinden her zaman güvenle ayırt edilemez. Bu lezyonlar, klinikte "multinodüler guatr" olarak bilinen tiroid büyümesi ile ortaya çıkarlar.

**Tablo 31.1.** 2022 DSÖ sınıflamasına göre tiroid tümörleri**Folikül epitel hücreyi kaynaklı neoplaziler**

- İyi huylu tümörler

Tiroidin foliküler nodüler hastalığı (FNH) Foliküler tiroid adenomu (FA)

Papiller organizasyon gösteren foliküler tiroid adenomu

Tiroidin onkositik adenomu (OA)

- Düşük riskli neoplaziler

Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi (NIFTP) Malignite

potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri

Hyalinize trabeküler tümör (HTT)

- Malign neoplaziler

Foliküler tiroid karsinomu (FK)

Papiller tiroid karsinomunun invaziv kapsüllü foliküler varyantı Papiller tiroid karsinomu (PTK)

Tiroidin onkositik karsinomu (OK)

Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı anaplastik olmayan tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK)

**Tiroid C hücreyi kaynaklı karsinomu**

Medüller tiroid karsinomu

**Karışık medüller ve foliküler hücreyi kaynaklı karsinomlar**

Karışık medüller ve foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu

**Tükürük bezi tipi tiroid karsinomları**

Mukoepidermoid karsinom

Sekretuar karsinom

**Histogenezi belirsiz tiroid tümörleri**

Eozinofili ile karakterli sklerozan mukoepidermoid karsinom

Kribiform morüller tiroid karsinomu

**Tiroid içindeki timik tümörler**

Timoma

Timüs benzeri elemanlar içeren iğsi hücreli epitelyal tümör (SETTLE)

İntratiroidal timik karsinom

**Embriyonel tiroid neoplazmaları**

Tiroblastom

Son Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında iyi huylu ve kötü huylu neoplazi grupları arasında bir de “düşük riskli neoplazi” kategorisi yer almaktadır. Bu grup aslında çok düşük olasılıkla da olsa, metastaza yol açabilen tümörleri içerir. Ancak bunları karsinom olarak sınıflandırmak yerine, “tümör” teriminin kullanılmasının amacı aşırı tedavi riskini azaltmaktadır. Bu grup malign sitolojik özelliklere sahip olan, ancak invaziv olmayan tümörleri (NIFTP), malignite potansiyeli belirsiz tümörleri (MPB/UMP) ve papiller karsinoma nükleer özellikleri ve hiyalin sitoplazma ile karakterlenen bir tümör olan hiyalinize trabeküler tümörü (HTT) içerir.

Tiroid foliküler hücrelerinin maligniteleri moleküler düzeyde tanımlanmıştır ve iyi diferansiyeli tiroid karsinomlarının çoğunluğu iki kategoriden birine girer. Büyüme paterni infiltratif olmayan, genellikle kapsülleme ya da iyi sınırlanma gösteren ve foliküler organizasyona sahip tümörler, RAS mutasyonlarının yüksek insidansı ve ortak bir mRNA ve protein ekspresyon profiline sahip olmaları nedeniyle “RAS benzeri” tümörler olarak sınıflandırılır. Bu tümörler, morfoloji, iyot metabolizması ve ekspresyon profillerine dayalı olarak, en iyi diferansiyasyon gösteren tiroid karsinomlarıdır. Papiller organizasyon ve/veya infiltratif büyümeye gösteren tümörler ise, “BRAF V600E benzeri” tümörler olarak tanımlanırlar. BRAF p.V600E mutasyonları bu grupta sıktır; ancak bunun yerine RET veya NTRK gen füzyonları da gösterebilirler. BRAF V600E benzeri karsinomlar genellikle papiller karsinomun ayırt edici özelliği olan belirgin nükleer atipiye sahiptir ve sıklıkla psammoma cisimcikleri içerirler. Histolojik olarak iyi diferansiyeli olmakla birlikte, papiller tiroid karsinomları ailesi, iyot metabolizmasının bozulması ve azalmış radyoaktif iyot aviditesi ile ilişkili olarak, foliküler karsinom veya enkapsüle foliküler varyant PTK ile karşılaşıldığında moleküler olarak daha az farklılaşma gösterir. Hem RAS benzeri hem de BRAF V600E benzeri karsinomlar, tabloya sonradan eklenen ikincil moleküller olaylara bağlı olarak yüksek dereceli özellikler, yani tümör nekrozu ve/veya mitotik aktivite kazanabilirler. Bu nedenle, ikincil genetik olaylarla (tipik olarak TP53, PIK3CA, PTEN, TERT promotor mutasyonları) ilişkili tümör progresyonu ile, az diferansiyeli ‘RAS benzeri’ yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı karsinomlar ya da BRAF V600E benzeri, yüksek dereceli papiller karsinomlar ortaya çıkar. Onkositik (Hürthle hücreli) tümörler, kendilerine karşılık gelen onkositik olmayan neoplazmaların karakteristik genetik değişikliklerine (örneğin, onkositik papiller karsinomada BRAF p. V600E mutasyonu) sahip olabilir, ancak ek olarak bunlara tipik onkositik morfolojik özelliklerini kazandıran mitokondriyal genlerdeki mutasyonlar bu grubun tipik özelliğidir.

En agresif foliküler kaynaklı karsinom, anaplastik tiroid karsinomudur. Bu tümörler tanım gereği diferansiyasyon göstermediğinden tanı genellikle dışlama yoluyla verilir. Çok kez, iyi diferansiyeli bir öncü lezyon ya da ikincil genetik olaylarla (genellikle TP53 ve/veya TERT promotor mutasyonu) birlikte RAS veya BRAF p.V600E gibi tiroid karsinomunun özelliği olan mutasyonların varlığı tanı için kanıt sağlar.

Medüller tiroid karsinomu tiroidin C hücre kökenli tümörür. Bu nöroendokrin tümörün benign bir karşılığı yoktur. Vakaların %80-90’ında saptanan RET ve RAS mutasyonları, medüller karsinomun baskın sürücü mutasyonlarıdır. RET mutasyonu, tip 2A ve 2B multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromu olgularında izlenen germ-line mutasyondur. C hücresi hiperplazisi, ailesel yatkınlığı olan hastalarda izlenen öncü bir lezyondur.

Yukarıda sayılan ve tiroide sık görülen tümörler dışında daha önce bir PTK alt tipi olarak tanımlanmış olan, ve sporadik olarak ya da ailevi adenomatöz polipozis sendromu bağlamında izlenebilen, günümüzde artık ayrı bir antite olarak değerlendirilen kribiform moruler tiroid karsinomu, tiroidin tükrük bezi tipi tümörleri, timik tümörler ve tiroblastoma sayılabilir. Tiroblastoma, primitif foliküler hücreler, küçük hücreler ve mezenkimal stromadan oluşan çok nadir görülen, yüksek dereceli bir embriyonal tiroid neoplazmidir. Diğer organlarda izlenen blastomalar gibi, tiroblastoma da mikroRNA işlemede yer alan bir enzimi kodlayan DICER1 genindeki mutasyonlar ile ilişkilidir.

**Tablo 31.2.** Tümör spesmenlerini değerlendirmede klinik tarafından sağlanması gereken bilgiler**Tiroid spesmenlerinin değerlendirilmesinde klinik tarafından sağlanması gereken bilgiler**

- Radyasyon maruziyeti
- Ailede tiroid kanseri öyküsü
- Preoperatif biyopsi tanısı
- Preoperatif serum belirteç bulguları
- Uygun ve kısa klinik öykü
- Yapılan işlemin (operasyonun) tipi

Diğer tiroid neoplazileri, tüm organlarda olduğu gibi hematolenfoid, mezenkimal tümörler, germ hücreli tümörler ve metastazlardır.

Tiroid tümörü açısından sorgulanın bir olguda materyali gönderen klinisyen tarafından bildirilmesi gereken veriler son ‘Collage of American Pathologists’ rehberinden özetlenerek Tablo 31.2’de sunulmuştur.

## **Yardımcı Yöntemler**

İmmünohistokimyasal biyobelirteçlerin uygulanması, tiroid hücresi kökenini teyit ederek primer ve metastatik tümörleri ayırt etmek açısından önemlidir. Bu amaçla Tiroglobulin, PAX8 pozitifliği foliküler kökenli; sinaptofizin, kromogranin gibi nöroendokrin biyobelirteçler yanı sıra kalsitonin pozitifliği ise medüller karsinoma lehinde delil olarak kullanılır. Tiroidin hem foliküler hem de C hücre kökenli tümörleri TTF1’i eksprese ederler. Ayrıca mutasyona özgü antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal yöntemle tiroid tümörlerinin moleküler sınıflandırılması yanı sıra, patogenez hakkında ek bilgi sağlamak mümkün olabilir. İnce igne aspirasyon materyalinin moleküler olarak değerlendirilmesi bazı merkezlerde sitolojik olarak belirsiz kategoride olan hastalarda malignite risk değerlendirmesi için yararlı bir yöntem olarak kullanılır.

## **Tiroidin İyi Huylu Tümörleri**

### **1. Foliküler nodüler hastalık /Multinodüler guatr**

Multinodüler guatr (MNG), foliküler nodüler hastalığın (FNH) neden olduğu çok sayıda nodüllerle büyümüş tiroid bezini ifade eden klinik bir terimdir. Büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt olarak birden fazla hücrenin çoğalması nedeniyle foliküler nodüller gelişir. Ancak MNG zemininde gerçek neoplazmları temsil eden klonal nodüller de meydana gelebilir. Tiroid hormon sentezinde rolü olan genler (TG, TPO, sodyum-iyodür simportör NIS, DUOX2, XB130 ve TSHR) MNG patogenezinde en olası adaylardır. Ailesel ve erken başlangıçlı FNH, DICER1 sendromu ile de ilişkili olabilir.

MNG nedeniyle tiroid hafif ya da büyük ölçüde büyümüş olabilir. Kesit yüzü, değişen derecelerde kapsüllenme, kistik değişiklikler, fibrozis, kalsifikasyon ve hemoraji gösteren çeşitli boyut ve şekillerde nodüller gösterir.

MNG'de karakteristik histopatolojik bulgu nodüler hiperplazidir. Nodüller genellikle büyük ve küçük boyutlu foliküllerin bir karışımından oluşur. Yer yer papiller oluşumlar izlenebilir. Foliküller ve papillaları döşeyen epitel, uzun kolumnar, kübik ya da yassi olabilir. Nükleuslarda papiller tiroid karsinomuna ait nükleer özellikler yoktur. Büyüklük foliküllerin birleşmesi ile "kolloid nodül" olarak bilinen kolloidde dolu büyük kistik boşluklar oluşabilir. Foliküler veya papiller büyümeye paternine sahip kapsüllü hücresel olarak zengin nodüller morfolojik olarak foliküler adenomaya benzer görünürlər ve bu nedenle adenomatöz /adenomatoid nodül olarak adlandırılırlar. Nodüller içerisinde (dejeneratif değişiklikler nedeniyle ya da preoperatif İHA ilişkili) hemoraji odakları, hemosiderin yüklü makrofajlar, fibrozis, kalsifikasiyonlar ve ossifikasiyon izlenebilir.

Tiroid nodüllerinden alınan İİAB örneklerinin moleküler analizi, hiperplastik nodüller ve neoplazmlar arasında ayırmada yararlı olabilir.

İyi huylu foliküler nodüller metastaz yapmazlar ve tamamen çıkarıldığında tekrarlamazlar. Subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda %30'luk bir nüks oranı bildirilmiştir.

## 2. Foliküler adenom

Foliküler adenom (FA), papiller tiroid karsinomuna özgü nükleer özellikleri taşımayan, invaziv olmayan, iyi huylu, kapsüllü, foliküler hücre kaynaklı bir neoplazidir. FA, klonal özellikte bir tümördür. FA'daki en yaygın somatik mutasyonlar FA'ların yaklaşık dörtte birinde izlenen RAS nokta mutasyonlarıdır ve NRAS mutasyonları bunlardan en sık olanıdır. PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri, yaklaşık %5-10'unda izlenir. RAS mutasyonları ve PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri genellikle birbirini dışlar. Bunlar dışında EIF1AX mutasyonları, DICER mutasyonları ve diğer genlerdeki mutasyonlar daha az oranda izlenebilir.

FA genellikle soliter, yuvarlak-oval kapsüllü, ortalama 20-30 mm uzun çaplı; genellikle homojen kesit yüzüne sahip, grimsi beyaz, ten rengi veya kahverengi nodüller oluşturur. İnvazyonu dışlamak için FA'da tümör kapsülü yeterince örnekleme çok önemlidir. Boyut, FA ve FK'yi ayırt etmek için kullanılamaz.

FA, kapsüler veya vasküler invazyon göstermeyen kapsüllü, foliküler organizasyonlu bir tümördür. FA kapsülü ince ya da kalın olabilir, ancak kapsül genellikle FK'de görüldenden daha incedir. FA, mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler özellikle olabilir. Genellikle foliküler organizasyon ile solid/ trabeküler büyümeye de meydana gelebilir. Tümör hücreleri genellikle kübik veya poligonaldır, orta büyülüklükte eozinofilik sitoplazmaya ve düzgün nükleer kontürlü yuvarlak çekirdekler sahiptir. Belirgin nükleer büyümeye ve hiperkromazi (endokrin atipi) gösteren dağınık hücreler mevcut olabilir. Mitoz genellikle nadirdir ve koagülasyon nekrozu bulunmaz. Önceki ince igne aspirasyonuna sekonder fibrozis ve/veya kanama mevcut olabilir. Bazı FA'lar papiller hiperplazi gösterebilir, bu olguların papiller tiroid karsinomu ile karıştırılmaması önemlidir. FA'da papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri izlenmez.

FA'nın bir alt tipi olan '*papiller organizasyonlu foliküler adenoma*' foliküler içinde papiller yapılarının varlığı ile karakterli, ancak yine papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerinden yoksun olan ve sıklıkla otonom hiperfonksiyon ile ilişkili, iyi huylu, invaziv olmayan, kapsüllü bir tümördür. Bu lezyonların bir kısmı McCune Albright sendromu, Carney kompleksi ve DICER1 sendromu ile ilişkilidir. Tiroid hormon sentezi ve salgılanması ve foliküler hücre proliferasyonunu

uyaran genetik değişiklikler nedeniyle ortaya çıkar. Olguların %70 kadardında aktive edici TSHR mutasyonları saptanır. Bu tümörler karakteristik bir morfolojiye sahiptir. Genellikle kistiktit ve karışık foliküler ve papiller organizasyon gösterirler. Genellikle büyük kistik foliküllerin lümenine uzanan; geniş, ödemli korlara sahip ve foliküller içeren sentripetal organizasyonlu papillalar ile karakterlidir.

FA taşılı yüzük hücreli, berrak hücreli, iğsi hücreli ya da berrak hücreli de olabilir. Daha az rastlanan bu hücresel özellikler diğer tiroïd lezyonları ile ayırcı tanıyi zaman zaman zorlaştıracaktır. FA ile hiperplastik nodül arasındaki histolojik ayırım, FA tek, gelişmiş bir kapsülle birlikte ve çevreleyen parankimden farklı bir paterne sahip olduğunda kolaydır. Ama, nodüler hiperplazi zemininde meydana gelen bir FA'yi adenomatöz değişiklik gösteren hiperplastik nodüllerden ayırt etmek zor olabilir ve tümör ile hiperplazi ayırmada mutasyon profilini bilmenden sadece morfoloji temelinde yapılan bir ayırım hataya açıktır.

Foliküler tiroid karsinomu ve FA arasındaki ayırım, kapsülün histolojik değerlendirmesine dayandığından, kapsülden mümkün olduğunca kapsamlı bir şekilde örnek alınmalıdır. Ayrıca, şüpheli kapsüler veya vasküler invazyon odaklarını değerlendirmek için derin kesitler yapılmalıdır. Yapılan derin kesitler de tümörün FA veya foliküler tiroid karsinomu yönünde kesin olarak sınıflandırılmasına izin vermiyorsa, *malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör* teşhisini konulabilir.

FA, tiroid follikül epitelinde pozitiflik gösteren belirteçler ile (TTF1, tiroglobulin, PAX8) boyanır; Galectin 3, HBME1 ve CITED1 genellikle negatiftir. Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle %5'ten azdır.

### 3. Onkositik adenom

Onkositik adenom (OA), %75 ten fazla onkositik (Hürthle) hücre içeren iyi huylu, invaziv olmayan, kapsüllü, foliküler hücre kökenli bir tümördür. OA, mitokondriyal genomdaki (mtDNA) değişikliklerle karakterlidir ancak mtDNA kompleks I alt birimine katkıda bulunan bir nükleer gen olan GRIM19 mutasyonlarını da gösterebilir. Bu mutasyonlar sonucu meydana gelen mitokondriyal solunum fonksiyon bozukluğu, bu tümörleri karakterize eden mitokondriyal birikimin altında yatan sebeptir. OA'ların bir bölümünde RAS mutasyonları izlenir. OA, PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri gibi foliküler adenomlarda bulunan füzyonları göstermez.

OA genellikle soliter, yuvarlak-oval kapsüllü bir nodüldür. Büyük onkositik nodüller, daha küçük nodüllere göre daha yüksek malignite oranına sahiptir. OA ten rengi ya da tipik olarak maun kahverengidir. Onkositik neoplazmalar, İİAB'ye sekonder kanama ve enfarktüse eğilimlidir ve bu sekonder değişiklikler çok belirgin olabilir. OA, %75'ten fazla onkositik hücre içeren kapsül veya vasküler invazyonu olmayan kapsüllü, foliküler organizasyonlu bir tümördür. Kapsül inceden kalına değişir, ancak OA'nın kapsüllü genellikle onkositik karsinomdan daha incedir. Mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler özellikle olabilir ya da solid ve trabeküler büyümeye de gösterebilir. Bazı olgularda ise, papiller organizasyon da izlenebilir. Onkositik hücreler, net sitoplazmik sınırlara sahip, bol granüler eozinofilik sitoplazma ve belirgin nükleollü yuvarlak /oval çekirdekler ile karakterize edilir. Mitoz genellikle nadirdir. OA, İİAB tarafından induklenen enfarktüse eğilimlidir. Bazı OA'larda follikül içinde koyulaşmış kolloid ile ilişkili kalsifikasyonlar bulunur; bu görünüm papiller tiroïd karsinomunda bulunan psammomatöz kalsifikasyonlarla karıştırılmamalıdır.

OA ile onkositik hiperplastik nodül arasındaki histolojik ayırm, tümör soliter olduğunda ve net bir kapsüle sahip olduğunda aşikardır; ancak, adenomatöz ve onkositik değişime sahip hiperplastik nodüllerin olduğu bir zeminde ayırm daha az nettir. Bazı durumlarda, klonal OA ile onkositik değişiklik gösteren hiperplastik nodül arasında histolojik ayırm mümkün değildir. OA ve onkositik karsinom arasındaki ayırm, tümör kapsülünün histolojik değerlendirmesine dayanır. Bu nedenle, kapsül iyice örneklenmeli ve gerekli durumlarda seviyeli derin kesitler ile değerlendirilmelidir.

## Düşük Riskli Neoplaziler

### 1. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid tümörü (NİFTP)

NİFTP, foliküler büyümeye paterni gösteren, papiller tiroid karsinomasına benzeyen çekirdekler sahip, son derece düşük malignite potansiyeli olan, invaziv olmayan, kapsüllü/iyi sınırlı foliküler hücre kaynaklı bir tümördür. Şu anda NİFTP olarak sınıflandırılan tümörler, daha önce non-invaziv kapsüllü foliküler varyant PTK olarak sınıflandırılmaktadır. Geriye dönük olarak incelemlen, NİFTP olarak yeniden sınıflandırılan veya önceden non-invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK olarak sınıflanan vakaların prevalansı, Batı ülkeleri (%15-20), özellikle Kuzey Amerika ile karşılaşıldığında Asya'da (%0,5-5) çok daha düşüktür. Aynı bölgede farklı kurumlar arasında da önemli farklılıklar vardır. Bu tutarsızlıkların çoğu, NİFTP'nin nükleer özellikleri için kullanılan farklı eşiklerle ilgilidir.

RAS benzeri moleküller değişiklikler, NİFTP gelişimini destekler. EIF1AX mutasyonlarının yanı sıra PPAR gama ve THADA yeniden düzenlemeleri de rapor edilmiştir.

NİFTP, kesitinde genellikle beyaz/ten rengi ila kahverengi görünen, iyi sınırlı veya kapsüllü solid bir nodüldür. Mevcut olduğunda, kapsül genellikle incedir. Nekroz ve kanama hemen her zaman önceki bir ince igne aspirasyon prosedüründen kaynaklanır. NİFTP 10 mmden küçük olabileceğ gibi, 100 mm ye kadar ulaşan boyutlarda da olabilir. NİFTP olarak nitelendirilebilmesi için, bir tümörün tamamen kapsüllü olması veya çevredeki neoplastik olmayan parankimden iyi bir sınır ile ayrılması gereklidir. NİFTP tanımı gereği non-invaziv olduğundan, kapsüler ve vasküler invazyonu dışlamak için lezyonun çevresi mikroskopik olarak tümüyle incelenmelidir. Üçüncü bir gereklilik, PTK tipi nükleus varlığıdır. Nükleer atipi genellikle çok belirgin değildir ve sıklıkla multifokaldır ve bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Bunun için üç nükleer özellikten oluşan bir puanlama sistemi önerilmiştir. Diffüz iyi gelişmiş PTK nükleer özelliklerinin varlığı NİFTP tanısını engellemese de bu özellikteki lezyonların total olarak histolojik incelenmesi önemlidir, çünkü diffüz aşıkâr nükleer PTK özellikleri, lezyonun baskın foliküler paternli klasik PTK olma olasılığını artırır. Ağırlıklı olarak foliküler büyümeye paterninin bulunması zorunludur. Gerçek papilla ya çok nadir (lezyonun %1'inden azı olacak şekilde) olmalı ya da hiç bulunmamalıdır. NİFTP tanısı için temel tanı kriterleri şöyle özetlenebilir: 1. Kapsülleme veya belirgin bir sınırlanma olmalıdır. 2. Büyümeye paterni foliküler olmalı, gerçek papilla oranı %1'in altında bulunmalı, psammoma cisimcikleri olmamalı, solid / trabeküler/insüler büyümeye paterni %30'dan fazla olmamalıdır. 3. Papiller karsinomun nükleer özellikleri bulunmalıdır. 4. Vasküler veya kapsüler invazyon olmamalıdır. 5. Tümör nekrozu olmamalıdır. 6. Mitoz sayısı düşük ( $<3$  mitoz / 2 mm<sup>2</sup>) olmalıdır. 7. Foliküler varyant dışındaki PTK varyantlarına özgü özellikler (uzun hücre özellikleri, kribriiform-morüler varyant, vb) olmamalıdır. Ayrıca immünhistokimya veya genotipleme ile saptanan BRAF p.V600E mutasyonu bu tanıyı dışlar.

NİFTP, invaziv foliküler varyant PTK'den invazyon olmamasıyla, klasik foliküler baskın PTK'den papilla içermemesiyle ( $<1\%$  papilla) ayrılır. Foliküler adenom, NİFTP'den PTK nükleer değişikliklerinin olmamasıyla ayrılır. Ayrıca, NİFTP olarak tanımlanmayan PTK nukleusuna sahip, invaziv olmayan, foliküler paternli nadir tümörler de vardır. Örneğin  $2 \text{ mm}^2$ de  $3$ 'ün üzerinde mitoz gösteren bu özellikteki tümörler *mitotik olarak aktif kapsüllü PTK* olarak rapor edilmelidir.

Yukarıdaki tanıma uyarak tanılandığında NİFTP onkositik ve 1 santimetre altındaki formları da dahil olmak üzere ve tamamen çıkarılması koşuluyla, son derece iyi gidişli bir tümördür, 1500'den fazla NİFTP vakasını içeren prognostik veriler, mortalite olmaksızın  $<1\%$  advers onkolojik olay oranı ortaya koymaktadır. Bu nedenle NİFTP'de evreleme yapılmaz. Radyoaktif iyot tedavisi olmadan lobektomi tercih edilen yöntemdir.

## 2. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri

Malignite potansiyeli belirsiz tümörler (MPB/UMP), kapsamlı örneklemeye ve ayrıntılı bir incelemeden sonra bile invazyonun şüpheli olduğu, kapsüllü veya kapsülsüz ancak iyi sınırlı foliküler tümörlerdir. Boyut değişken, ortalama 20-30 mm'dir. Genel özellikleri foliküler adenom, foliküler karsinom veya enkapsüle foliküler varyant PTK gibi diğer kapsüllü, iyi farklılaşmış foliküler neoplaziler ile aynıdır. RAS benzeri moleküller değişiklikler, MPB/UMP kategorisinde en sık rastlanan mutasyonlardır. Nodül büyük olduğunda, çevre dokularla olan sınırı özellikle dikkatlice incelenmelidir. Nükleer morfoloji ve tümör invazyonu temelinde iyi diferansiye foliküler paternli tümörler için önerilen terminoloji Tablo 31.3'de gösterilmiştir. MPB/UMP terimi, tiroid tümörünün eksik rezeksyonu veya yetersiz örneklemeye nedeniyle invazyon sorununun çözülemediği vakalar için kullanılmamalıdır. İnce igne aspirasyonu veya cerrahi manipülasyonla ortaya çıkan ve invazyonu taklit eden artefaktlar, gerçek invazyondan ayırt edilmelidir. Çoğu seride bu grup olgularda, nodal veya uzak metastazlar, tümör nüksü veya tümörle ilişkili ölümler bildirmemiştir.

**Tablo 31.3.** Nükleer morfoloji ve tümör invazyonu temelinde iyi diferansiye foliküler paternli tümörler için önerilen terminoloji (DSÖ 2022)

	Kapsüler/vasküler invazyon			
	Var	Kuşkulu	Yok	
PTK nükleer özellikleri	Var	İnvasiv enkapsüle FV-PTK	İyi diferansiye tümör-MPB	NİFTP
	Kuşkulu	İyi diferansiye karsinom-NOS	İyi diferansiye tümör-MPB	NİFTP
	Yok	FTK	Foliküler tümör-MPB	FA

## 3. Hiyalinize trabeküler tümör (HTT)

Hiyalinize trabeküler tümör intra-trabeküler hialin materyal ile iç içe geçen hiyalinize sitoplazmaya, belirgin yarıklanmalar ve membran düzensizlikleri ile karakterize nükleuslara sahip uzun/polygonal hücrelerin oluşturduğu trabeküllerden meydana gelen foliküler hücre kaynaklı nadir görülen bir neoplazmdir. HTT gelişiminde GLIS yeniden düzenlemeleri tipiktir. HTT de RAS ya da BRAF mutasyonları tespit edilmemiştir. HTT, makroskopik olarak yuvarlak/oval şekilli, lobüler bir görünümde ve beyaz -sarı rengi sahip, iyi sınırlı, solid bir tümördür. Lezyon mikroskopik olarak genellikle iyi sınırlı veya kapsüllüdür. Tümör hücreleri geniş trabeküller veya stromal

demetlerle sınırlanmış küçük yuvalar halinde düzenlenir. Trabekül içinde, tümör hücrelerini saran, değişken miktarda eozinofilik hıyalini, amorf, diastaza dirençli periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif materyal bulunur. Bu materyal basal membran materyali özelliğindedir. Tümör hücreleri büyük veya orta büyüklükte ve poligonal veya elonge biçimli olup, trabeküllere dik olarak yönelmiştir. Sitoplazma, lizozomal kökenli fokal perinükleer sarımsı sitoplazmik cisimler içerir. Çekirdekler büyük, uzun ve belirgin yarıklanmalar, vakuoller ve membran düzensizlikleri içerir. Mitoz nadirdir. Tiroglobulin ve TTF1 her zaman pozitiftir. Anormal Ki-67 membranöz boyanması HTT için özgün olarak tanımlanmakla birlikte, yalnızca MIB1 monoklonal antikor kullanıldığında ve tetkik oda sıcaklığında yapıldığında meydana gelir. GLIS ekspresyonu PAX 8-GLIS3 füzyonunun varlığı ile ilişkilidir.

Ayırıcı tanıda trabeküler büyümeye paterni gösterebilen foliküler kökenli tümörler (foliküler adenom, papiller ve az diferansiyel karsinomlar), medüller tiroid karsinomu ve paraganglioma yer alır. HTT'lerin büyük çoğunluğu, uzun takip süreleri sonunda olaysız seyretmiştir ve tümörün eksizyonu tedavi edicidir. Lenf düğümü veya uzak metastazları olan nadir vakalar genellikle invaziv büyümeye veya vasküler invazyon ile karakterlidir.

## Tiroidin Malign Tümörleri

### 1. Foliküler tiroid karsinomu

Foliküler tiroid karsinomu (FK), invaziv büyümeye sahip ve PTK nükleer özellikleri ya da yüksek dereceli özelliklere sahip olmayan, kötü huylu, iyi diferansiyel foliküler hücre kaynaklı bir neoplazidir. Minimal invaziv foliküler tiroid karsinomu (yalnızca kapsül invazyonu); kapsüllü anjiyoinvazif foliküler tiroid karsinomu, yaygın invazyon gösteren foliküler tiroid karsinomu olmak üzere üç alt tipi vardır.

İyot eksikliği olan bölgelerde FK insidansının daha yüksektir. Yaklaşık %10'u kalıtsaldır. FK, PTEN hamartom tümör sendromu, DICER1 sendromu, Werner sendromu ve Carney kompleksi zeminde ortaya çıkabilir. FK'deki en yaygın somatik mutasyonlar, yaklaşık %30-50 kadarında bildirilen RAS nokta mutasyonlarıdır. PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri, FK'nın %10-40'ında görülür. RAS mutasyonları ve PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri genellikle birbirini dışlar. Onkositik karsinomun aksine, geleneksel FK genellikle TP53 mutasyonlarından yoksundur.

FK'nin büyük çoğunluğu, makroskopik olarak minimal invaziv FK'yi ya da enkapsüle anjiyoinvaziv FTK'yi temsil edecek şekilde değişken kalınlıkta kapsüllüdür. Çoğu FK 20 mm'nin

üzerindedir ancak, tümör boyutu FK'yi FA'dan ayırt etmek için kullanılamaz. FK genellikle solid ve kesit yüzü ten rengi/gridir. Enkapsüle FK'de makroskopik invazyon nadirdir. Yaygın invaziv FK tanısı, tümörün tiroid parankimini sıklıkla multinodüler bir şekilde invaze etmesine dayanır. Bu vakaların bazlarında, bazı tümör nodülleri damarlar içindeki büyük tümör trombuslarını temsil eder.

FK tanısı için kapsüler ve/veya vasküler invazyonun tespiti gereklidir. FK ve FA arasındaki ayrım basit gibi görünse de kapsüler ve vasküler invazyonun tanımı ve yorumlanması konusunda patologlar arasında tam bir anlaşma yoktur. Vasküler invazyon olarak tanımlayabilmek için kan

damarları tümörün dışında, kapsül içinde veya kapsül dışında yer almalıdır. Venöz bir boşluğun anjiyoinvazyonu oldukça kolay fark edilirken, kılcal damar büyülüğündeki vasküler boşlukları lenfatiklerden ayırmak bazen zor olabilir. Eritrositlerin varlığı ayırmada yardımcı olabilir. Zor olgularda, CD31 ve D2-40 gibi vasküler ve lenfatik endotel belirteçler yararlı olabilir. Vasküler invazyonun varlığı ve yaygınlığı prognostik açıdan önemlidir. Sınırlı damar invazyonu olan yani 4 odaktan daha az alanda vasküler invazyon gösteren tümörler yaygın vasküler invazyonu olan tümörlerden (4 veya daha fazla invazyon odağı) daha iyi bir progozo sahiptir. Bu nedenle, vasküler invazyon odakları sayılmalıdır.

Kavramsal olarak basit olsa da tümör kapsül invazyonunun tanımı konusunda da bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar kapsülün tamamen geçilmesini isterken, diğerleri kapsülün tamamen geçilmesinin gerekli olmadığına inanır. Tüm kapsüllü/iyi sınırlı nodüllerde, tümör kapsülü ve çevresindeki parankimi içeren tümör periferinin tam olarak incelenmesi gereklidir. Seviyeli ve derin kesitler tümör kapsül invazyonunun teşhisinde yardımcı olabilir. Önceki biyopsinin etkisi, kapsül invazyonunun yorumlanması zorlaştırılabilir. Şüpheli kapsüler veya vasküler invazyonu olan vakalarda, malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör tanısı konulabilir. Ancak, bu kategori sınırlı kullanılmalıdır. Yaygın invazyon gösteren FK'nin kapsüllü tamamen oblitere olabilir veya yalnızca fokal olarak sağlam kalmış olabilir.

FK'nin yapısal ve hücresel özellikleri FA'nıkkine benzer. Tümör mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler olabilir. Solid veya trabeküler pattern de bulunabilir ve bu büyümeye patternlerini gösteren tümörlerde kötü diferansiyeli tiroid karsinomu tanısının dışlanması önemlidir. Tümör mitoz açısından incelenmelidir. FK'de tümör nekrozu görülmemelidir. FK ayrıca PTK'nin nükleer özelliklerini de göstermemelidir. Nükleus yuvarlaktır ve kaba kromatine sahiptir. Papiller tiroid karsinomunun enkapsüle foliküler varyantını dışlamak için tüm potansiyel FK olguları, PTK nükleer özellikleri açısından incelenmelidir.

FK %50 üzeri berrak hücreye sahip ise berrak hücreli varyant olarak tanımlanır. FK'nin taşılı yüzük hücre varyantı, eksantrik yerleşimli çekirdekler ve sitoplazmik vakuollere sahip hücrelerle karakterlidir. Diğer nadir varyantlar glomerüloid patternli ve iğsi hücreli FK'dir

FK, CK7 pozitif ve CK20 negatif bir tümördür. Bu tümörler aynı zamanda PAX8, TTF-1, tiroglobulin de eksprese eder. FK'yi FA'dan güvenilir bir şekilde ayıran hiçbir immünohistokimyasal belirteç yoktur. Ki-67 immünohistokimyası, az diferansiyeli tiroid karsinoma ayırcı tanısında yardımcı olabilir. Ki-67 proliferatif indeksi, FK'de %5'in altındadır; oysa, az diferansiyeli tiroid karsinomlarının çoğu daha yüksek bir Ki-67 proliferatif indeksine sahiptir.

Ameliyat öncesi ince igne biyopsilerinde, RAS mutasyonlarının ve PAX8/PPARG yeniden düzenlemelerinin varlığı, FK olasılığını artırır. Bununla birlikte, bu genetik olaylar, FA'da ve PTK'nin foliküler varyantında da bulunabileceğinden spesifik değildir.

İnvazyonun yaygınlığı FK'li olgularda sağkalımı önemli ölçüde etkiler. Minimal invaziv, kapsüllü anjiyoinvaziv ve geniş invazyon gösteren FK için sırasıyla %97, %81 ve %45 oranında 40 aylık hastalıksız sağkalım bildirilmiştir.

## 2. Papiller tiroid karsinomunun invaziv enkapsüle foliküler varyantı (PTK-İEFV)

PTK-İEFV, kapsüllü, foliküler organizasyonlu PTK nükleer özelliklerine sahip, invazyon gösteren, kötü huylu, iyi diferansiyeli foliküler hücre kaynaklı bir neoplazidir. PTK-İEFV olgularının büyük çoğunluğu sporadiktir; ancak PTEN hamartom tümör sendromu, DICER1 sendromu ve Carney kompleksi zemininde de izlenir. PTK-İEFV, foliküler adenom ve foliküler tiroid karsinomuna benzer bir moleküler profile sahiptir. En sık somatik değişiklik olan RAS nokta mutasyonları, vakaların üçte ikisine ulaşan bir kısmında mevcuttur. Ek olarak, PAX8/PPARG yeniden düzenlemeleri izlenebilir.

Ortalama boyutu 20-30 mm'dir ve çoğu 40 mm'nin altındadır. PTK-İEFV tanısı için kapsüller ve/veya vasküler invazyonun tespit edilmesi gereklidir. PTK-İEFV minimal invaziv (yalnızca kapsül invazyonlu) enkapsüle anjiyoinvazyiv (kapsüller invazyon ile birlikte ya da yalnızca venöz invazyon mevcut) ve geniş invazyon gösteren üç alt gruba ayrılır.

PTK-İEFV ve foliküler tiroid karsinomunun her ikisi de foliküler yapıya ve invaziv büyümeye sahip kapsüllü tümörlerdir; bu nedenle, bunlar arasındaki ayrim, PTK-İEFV'de PTK nükleer özelliklerinin varlığına dayanmaktadır. Komşu neoplastik olmayan foliküler hücrelerle karşılaşıldığında, PTK-İEFV 'nin çekirdekleri geniş, oval, kalabalıklaşmış ve üst üste binmiş olarak izlenir. Ek olarak, PTK-İEFV nükleer kontür düzensizliği, nükleer yarıklar, kromatinin nükleer zara yaklaşması ile ortaya çıkan nükleer vezikülasyon ve küçük, periferik yerleşimli nükleoller bulundurur. PTK-İEFV' nin nükleer özellikleri, infiltratif foliküler varyant PTK'ya göre daha az belirgindir. Metastazlarda, PTK'nın nükleer özellikleri daha da belirsiz olabilir. PTK-İEFV kapsüller ve/veya vasküler invazyon varlığı ile NIFTP'den ayrılır.

PTK-İEFV mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler büyümeye gösterir. Solid veya trabeküler büyümeye de izlenebilir. Gerçek papilla nadiren bulunabilir, ancak tümörün %1'inden az olmalıdır.

PTK-İEFV, CK7, PAX8, TTF-1 ve tiroglobulin için pozitiftir. Ki-67 mmünohistokimyası, az diferansiyeli tiroid karsinomu ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Ki-67 indeksi, PTK-İEFV olgularının çoğunda %5'in altındadır, ancak az diferansiyeli tiroid karsinomlarının çoğunda %5'in üzerindedir. Ameliyat öncesi ince igne biyopsilerinde, RAS ve BRAF p.K601E mutasyonları ve PAX8/PPARG yeniden düzenlemelerinin varlığı, PTK-İEFV olasılığını artırır. Bununla birlikte, bu genetik olaylar spesifik değildir.

## 3. Papiller tiroid karsinomu (PTK)

Papiller tiroid karsinomu (PTK), tipik nükleer özellikler ile karakterli foliküler hücre kaynaklı malign bir tümördür. PTK, hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda en yaygın endokrin malignitedir. PTK genellikle sporadik bir tümör olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, ailevi formlar giderek daha fazla tanınmaktadır. Çocukluk döneminde radyasyona maruz kalma, PTK'nın gelişiminde en iyi belgelenmiş çevresel faktördür.

PTK'de görülen moleküler değişikliklerin çoğu, MAPK yolunu içeren nokta mutasyonları veya gen yeniden düzenlemeleridir. PTK'deki en yaygın moleküler değişiklik, BRAF ve RAS (esas olarak NRAS) genlerindeki somatik mutasyonları ve RET füzyonlarını içerir. BRAF p.V600E, klasik PTK ve papiller yapı gösteren alt tiplerde yaygındır; foliküler paternli tümörlerde ise RAS mutasyonları ve BRAF p.K601E mutasyonu ön plandadır.

PTK'nin makroskopik görünümü oldukça değişken olabilir. Genellikle ortalama 20 ila 30 mm'dir. Tümör nodülü genellikle sert ve infiltratif bir görünümde sahip beyaz renklidir. Fokal intratümöral kalsifikasyon yaygın bir özellikleştir. PTK'de değişen derecelerde kistleşme de olabilir.

Klasik (geleneksel) PTK'nın ayırt edici özellikleri papillalar ve nükleer özelliklerdir. Neoplastik papilla, kalabalıklaşma gösteren oval çekirdekler sahip, tek ya da bazen çok sıralı tümör hücreleri ile çevrili; merkezinde ince fibrovasküler kor içeren bir yapıdır. Papilla uzun, düz olabilir veya dallanma gösterebilir. Bazı olgularda yan yana gelerek sıkıca paketlenmiş olduğundan ilk bakışta solid bir organizasyon izlenimi verebilir. Kor kısmı gevşek bağ dokusu ve değişen boyutlarda ince duvarlı damarlardan oluşur. Yalnızca papiller oluşumlar gösteren PTK nadirdir. Çoğu PTK, kitleşmiş kolloid içeren ve papillary döşeyenlere benzer nükleer özelliklere sahip hücrelerle çevrilir neoplastik foliküller de bulunur.

Nükleus normal foliküler hücre nükleusundan daha büyük ve daha uzun veya oval şekildedir ve sıkılıkla üst üste binme gösterir. Nükleer membran düzensiz kontürlüdür, nükleer psödo-inklüzyonlar ve/veya belirgin intranükleer yarıklar gösterir. PTK'de görülen karakteristik nükleer psödo-inklüzyonlar, sitoplazmanın çekirdeğin içine doğru invajinasyonlardan kaynaklanır, bu nedenle sitoplazma renginden dendir. Nükleusun diğer karakteristik özelliği, nükleoplazmanın boş veziküler görünümüdür.

Tümör hücrelerinin sitoplazması genellikle hafif eozinofiliktir. İİAB ilişkili reaktif sahalar dışında mitoz genellikle nadirdir veya yoktur. Klasik PTK'de fokal solid büyümeye paterni ya da skuamöz diferansiasyon görülebilir. Psammoma cisimleri, konsantrik lameller, yuvarlak kalsifikasyonlardır. PTK vakalarının %40-50'sinde bulunur ve papiller büyümeye gösteren PTK alt tiplerinde izlenirler. PTK'de tümörün merkezi veya periferik bölgelerinde desmoplazi görülür; kapsüllü tümörler, kapsül invazyonu alanlarında yoğun skleroz gösterir. PTK'de değişen oranlarda kist oluşumu meydana gelebilir. PTK sıkılıkla multifokal tümörler olarak da ortaya çıkabilir.

Klasik papiller karsinomların ilk ortaya çıkışında bölgesel lenf düğümü metastazları son derece yaygındır. PTK, bölgesel lenf nodüllerinde metastazların yüksek insidansını açıklayacak şekilde tiroid bezi içinde lenfatik invazyon yapar. Klasik PTK'de kan damarı invazyonu ise nadirdir.

10 mm ve altında boyuta sahip PTK 'papiller mikrokarsinoma' olarak isimlendirilir. Bu ayrı bir alt tip olarak düşünülmemelidir, yeni sınıflandırma papiller mikrokarsinomların da alt tiplendirilmesini önermektedir.

İmmünohistokimya ile PTK TTF-1, PAX8, tiroglobulin ve CK7 ifade eder. CK20, kalsitonin ve nöroendokrin belirteçler negatiftir. HBME1, Galektin-3, CK19 ve CD56 immün boyalarının, PTK ile papiller yapı ve/veya atipik çekirdekler sahip iyi huylu lezyonları ayırt etmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir; ancak bu belirteçlerin hiçbir spesifik değildir ve iyi huylu lezyonlarda görülebilir. VE1 klonu kullanılarak BRAF p.V600E için immün boyama, PTK'deki mutasyonun tespiti için oldukça hassas ve spesifiktir. Ayrıca RAS mutasyonuna yönelik özgü antikorlar, RET, ALK ve pan-TRK'ye yönelik antikorlar kullanılabilir.

### **PTK'nın Histolojik Alt Tipleri**

PTK'nın klasik tipi dışında çok sayıda alt tipi bulunmaktadır. Aşağıda açıklanan alt tipler daha sık olarak rastlanan ya da klinik olarak daha önemli olan alt tipler olup bunlar dışında alt tipler de mevcuttur.

*Enkapsüle PTK (E-PTK):* E-PTK, kalın fibröz bir kapsülle sarılmış klasik PTK olarak tanımlanır; bu kapsül sağlam olabilir veya çevredeki tiroid parankimine invazyon bulunabilir.

*İnfiltratif Foliküler Varyant PTC (PTK-IEFV):* Hemen tamamen foliküler büyümeye gösteren bir PTK tipidir. Aslında pür foliküler organizasyonlu PTK'lerin çoğu, RAS benzeri tümörler olan enkapsüle PTK'lerdir. Bundan ayrı bir form olan infiltratif foliküler varyant PTK ise oldukça nadirdir ve klinik olarak klasik PTK gibi davranıştır. Tiroid içinde neredeyse tamamen foliküler paternli büyümeye rağmen, metastazlarında papiller yapılarla rastlanması sıkıktır. Nükleer özellikler klasik PTK'de olduğu gibi belirgindir.

*Onkositik PTK (O-PTK):* O-PTK tümü papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerine sahip onkositik hücrelerle kaplı iyi gelişmiş papillalardan (ve nadir foliküllerden) oluşan çok nadir bir tümördür. Çekirdekler papiller karsinomdakilere benzer olabilir, ancak onkositlerde görülenleri anımsatan büyük nükleoller görülebilir. O-PTK, uzun hücreli PTK'den ayırt edilmelidir.

*Warthin benzeri PTK (WB-PTK):* Tükürük bezinin Warthin tümörü ile morfolojik benzerlikler paylaşan bu tümör lenfosit ve plazma hücreleri açısından zengin papiller korlara sahip onkositik hücrelerle kaplı papillalardan oluşur. Neredeyse her zaman, kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) zemininde meydana gelir.

*Berrak hücreli alt tip:* Histolojik olarak berrak hücrelerden oluşan papilla veya solid tabakalar halinde büyütülebilir ve sıklıkla tipik PTK çekirdekleri bulundurur. Metastatik renal hücreli karsinom, intratiroidal paratiroid tümörleri ve berrak hücreli medüller tiroid karsinomundan imünhistokimyasal olarak ayırlabilir.

*Diffüz sklerozan PTK (DS-PTK):* Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha çok izlenen nadir bir PTK alt tipidir. Yaygın lenfatik permeasyon, yoğun skleroz, çok sayıda psammoma cisimciği ve zeminde kronik lenfositik tiroidit ile birlikte tek bir lobun veya tüm tiroid bezinin yaygın tutulumu ile karakterizedir. Tümör, skuamöz metaplazi gösteren solid yuvalar ve papillalar meydana getirir.

*Solid trabeküler PTK (ST-PTK):* ST-PTK, tüm yetişkin PTK'lerinin %1-3'ünü temsil eder ancak çocukların yaygın ve radyasyon maruziyeti ile ilişkilidir. ST-PTK tanısı için tümörün >50'sinde solid, trabeküler veya insüler büyümeye bulunmalıdır. Tümör tabakalarını ve yuvalarını ayıran stroma genellikle ince ve fibrovasküler bantlar gösterir, ancak bazı vakalarda yoğun skleroz görülebilir. Büyümeye paterni nedeniyle ST-PTK, agresif yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu ile karıştırılmamalıdır. ST-PTK'de tümör nekrozu veya yüksek mitoz bulunmaz.

*Uzun hücreli PTK (UH-PTK):* UH-PTK, yüksekliği genişliğinin en az üç katı olan ve belirgin bir hücre membranı ile çevrili, geniş eozinofilik sitoplazma gösteren hücrelerden oluşur. PTK'nın tipik nükleer özellikleri, özellikle intranükleer psödo-inklüzyonlar kolayca bulunur. Bu özellikteki hücreler tümörün en az %30'unu oluşturmalıdır. Bu tümörde nispeten yüksek Ki67 indeksi (>5%) bildirilmiştir.

*Hobnail PTK (HN-PTK):* HN-PTK, adını apikal yüzeyden çıktıtı yapan geniş çekirdeklerde sahip tümör hücrelerinin kendine özgü özelliğinden alan (kabara civisi görünümü) agresif bir PTK alt tipidir. Bu tümörler genellikle karmaşık bir papiller veya mikropapiller yapıya sahiptir, ancak

foliküler alanlar da mevcut olabilir. PTK'nın nükleer özellikleri mevcuttur, ancak genellikle klasik PTK'de tipik olarak görülen daha fazla pleomorfizm vardır. Sık mitoz ve tümör nekrozu gibi yüksek dereceli özellikler sıklıkla mevcuttur. Bu tümörler saf formda son derece nadirdir ve genellikle az diferansiyeli veya anaplastik tiroid karsinomasına ilerlemeye gösteren alanlar içerdiklerinden dikkatlice incelenmelidir. Hobnail PTK genellikle klasik PTK'ye benzer bir immünohistokimyasal profile sahiptir; bununla birlikte Ki67 proliferatif indeksi genellikle %5'in üzerinde ve bir kısmı p53 ekspresyonu gösterir. TP53 mutasyonları, TERT promotör mutasyonları ve PIK3CA mutasyonları sık izlenir.

*Kolumnar hücreli PTK (KH-PTK):* Soluk eozinofilik ya da berrak sitoplazmaya sahip kolumnar hücrelerden oluşan ve belirgin nükleer yalancı çok sıralanma gösteren hücrelerden oluşan nadir bir PTK alt tipidir. Sekretuar endometriumu animsatır bir görünüm veren subnükleer vakuoller mevcut olabilir. Nükleer berraklaşma ve yarıklar bazı tümörlerde belirgindir, ancak diğerlerinde belirsizdir. Psödo-inkluzyonlar genellikle izlenmez. Tümör, ince papillalar ile karışık, uzun foliküllerden oluşan hiperselüler bir görünüme sahiptir. Morfolojik olarak bu tümörler, tipik hücresel özellikleri ile UH-PTK'den ayırt edilebilir. Alışmadık morfolojisini nedeniyle, başka organlardan (endometrial veya kolorektal) metastazlar akla gelebilir. Diğer PTK'ler gibi, bu tümörler de PAX8, TTF-1 ve tiroglobulin pozitiftir. Ek olarak, yarısı kadarı CDX-2 pozitifliği gösterir. Bu alt tipin prognozu, kapsüllenmesine ve invazyon durumuna bağlıdır.

#### 4. Tiroidin onkositik karsinomu (OK)

OK ya da Hürthle hücreli karsinom, papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerinin ya da yüksek dereceli özelliklerin bulunmadığı, onkositik hücrelerden (en az %75) oluşan invaziv bir malign foliküler hücreli neoplazidir. Anormal mitokondri birikimi, onkositik (Hürthle) neoplazilerin belirleyici bir özelliğiidir. OK'de, kromozom kayipları yaygın olup, neredeyse haploidiye yol açar ve kromozomal kazanımlara kıyasla daha sık gözlenir. OK'ler genellikle soliter, yuvarlak ila oval nodüllerdir ve genellikle ortalama 30-40 mm boyutunda ve kapsüllüdürler. Onkositik adenom ile karşılaşıldığında, kapsül daha kalındır ve sıklıkla kısmen kalsifiyedir. Tümör ten renginden maun rengine kadar değişen renktedir ve genellikle solid özelliktedir. Tümör ne kadar büyüğse, malignite riski de o kadar fazladır. Biyopsi yapılmış bazı OK'ler kısmı ya da tam enfarktüse uğrayabilir. OK'ler genellikle kapsüler ve/veya vasküler invazyon gösteren kalın kapsüllü neoplazmalarıdır. Tümör hücrelerinin en az %75'i onkositik sitoloji göstermelidir. Bazı tümörler foliküler (genellikle mikrofoliküler) olsa da çoğu solid ya da solid trabeküler büyümeye vardır.

Foliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde OK, minimal invaziv, enkapsüle anjiyoinvaziv ve geniş invazyon gösteren tiplere ayrıılır. Kapsüler ve vasküler invazyon kriterleri, foliküler karsinomda kullanılanlara benzer. Tümör hücreleri, yuvarlak çekirdekli ve belirgin santral nükleollü bol miktarda eozinofilik granüler sitoplazmaya sahiptir. Elektron mikroskopu ile çok sayıda mitokondri saptanır.

OK, diğer foliküler karsinomlardan farklı bir biyolojik potansiyele sahiptir. Foliküler karsinomlar yalnızca venöz sistem yoluyla yayılmasına rağmen, OK hematojen olarak olduğu kadar lenf düğümlerine de metastaz yoluyla da yayılabilir.

Tümör nekrozu, çok sayıda mitoz ( $\geq 3/\text{mm}^2$ ), anormal mitozlar ve küçük hücre odakları içeren tümörlerin radyoaktif iyot tedavisine dirençli olması muhtemeldir. Metastatik bölgelerde TTF-1 ve tiroglobulin ekspresyonu bulunmayabilir ve bu durum tanışal karışıklığa neden olabilir.

Hiçbir immünhistokimyasal boyaya, karsinomayı onkositik adenomdan ayırt edemez. Tüm onkositik foliküler tümörler, tiroglobulin, sitokeratin 7, PAX8 ve TTF1 için pozitiflik ile karakterli, diğer foliküler kaynaklı neoplazmlara benzer bir immün profil gösterir.

**Tablo 31.4.** DSÖ 2022 sınıflamasına göre yüksek dereceli tiroid karsinomlarında tanı kriterleri

	ADTK	DYDDTK
1.	Invazyon varlığına bağlı olarak malignite olarak değerlendirilen bir tümörde STI büyümeye paterninin bulunması	Invazyonla birlikte $2\text{ mm}^2$ 'de $\geq 5$ mitoz ve/veya tümör nekrozu bulunması
2.	Tipik papiller karsinom nükleer değişikliklerinin olmaması	İyi diferansiyeli foliküler kökenli karsinoma tiplerinden (örn. papiller, foliküler veya onkositik) birinin ayırt edici yapısal ve/veya sitolojik özelliklerinin korunması
3.	Tiroid folikül epitel hücrelerinin bir kısım morfolojik ve immünhistokimyasal özelliklerinin korunması	Tiroid folikül epitel hücrelerinin bir kısım morfolojik ve immünhistokimyasal özelliklerinin korunması
4.	Az diferansiyeli ancak anaplastik olmayan hücresel morfolojinin varlığı	Az diferansiyeli ancak anaplastik olmayan hücresel morfolojinin varlığı
5.	Aşağıdaki özelliklerden en az birinin bulunması: kıvrımlı çekirdekler, $2\text{ mm}^2$ 'de $\geq 3$ mitoz, tümör nekrozu	-

## 5. Foliküler hücre kökenli yüksek dereceli anaplastik olmayan tiroid karsinomu

Anaplastik özelliklere sahip olmayan, ancak mitoz sayısı ve tümör nekrozu ile tanımlanan yüksek dereceli özelliklere sahip tiroid foliküler hücre karsinomudur. Bu tür tümörler az diferansiyeli olabilir veya foliküler hücre kaynaklı iyi diferansiyeli karsinomların tipik morfolojisini koruyabilirler. Buna bağlı olarak iki alt tip tanımlanmıştır: 1. Az diferansiyeli tiroid karsinomu (ADTK) ve 2. Diferansiyeli yüksek dereceli tiroid karsinomu (DYDTK). Bu iki tümörün tanı kriterleri Tablo 31.4'te gösterilmiştir. Bunların her ikisi de nadirdir. Ortalama tanı yaşı 55-65'tir.

ADTK ve DYDTK, sürücü moleküller imzalarını korudukları iyi diferansiyeli foliküler hücre kökenli karsinomların senkron veya metakron progresyonu ile ortaya çıkar. Çok basamaklı karsinogenez modeli ile uyumlu olarak, somatik genetik değişiklikler "erken" ve "geç" olayları içerir. "Erken" sürücü mutasyonlar çoğunlukla RAS ve BRAF p.V600E mutasyonlarıdır. Aktive edici RAS mutasyonları, az diferansiyeli karsinomda oldukça yaygındır; bu da, çoğunu foliküler karsinomdan veya enkapsüle foliküler varyant papiller karsinomlarından gelişliğini gösterir. BRAF p.V600E mutasyonları, çoğu yüksek dereceli papiller karsinoma özelliğinde olan DYDTK'de baskındır. En sık görülen "geç" değişiklikler, TP53 ve TERT promotor mutasyonları veya PI3K/PTEN/AKT yolağındaki değişikliklerdir.

ADTK ve DYDTK genellikle büyük boyutludur ve çoğunlukla 40-60 mm arasındadır. Kesit yüzeyi tipik olarak solid özelliktedir. Çoğu tümör makroskopik olarak invazivdir, ancak bazıları kısmen veya hatta tümüyle kapsülle çevrili olabilir.

Yüksek dereceli özelliklere sahip iki ayrı tip foliküler epitel kökenli karsinom vardır. ADTK, anaplastik histoloji olmaksızın yapışal ve sitolojik farklılaşmayı kaybetmiş bir tümördür. DYDTK ise iyi diferansiyel foliküler hücre kökenli karsinomların tipik yapışal ve/veya sitolojik özelliklerini koruduğu için hala diferansiyel olarak tanımlanabilen yüksek dereceli bir tümördür.

*ADTK* tanısı Torino konsensus kriterlerine dayanmaktadır. Bu kriterler şöyle özetlenebilir: (i) invaziv özelliklere dayalı olarak malign olarak değerlendirilen bir tümörde solid/trabeküler/insüler (STİ) büyümeye paterninin varlığı; (ii) papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerinin yokluğu;

(iii) şunlardan en az birinin varlığı: kıvrımlı nükleus,  $2 \text{ mm}^2$ de  $\geq 3$  mitoz, tümör nekrozu.

Bazı ADTK'ler ağırlıklı olarak onkositik foliküler hücrelerden oluşur. Olguların çoğunda anjioinvazyon saptanır. Ekstratiroidal invazyon sıktır. Tümör içinde ADTK alanları yanı sıra, papiller karsinom foliküler varyant veya foliküler karsinom alanları ve ayrıca agresif papiller karsinom alt tiplerine ait görünümler izlenebilir. Belirgin nükleer pleomorfizme sahip anaplastik hücre odaklarının varlığı, anaplastik karsinomaya ilerleme olarak değerlendirilmelidir.

*DYDTK* histolojik düzeyde hala diferansiyasyonunu koruyan, ancak artmış mitoz ve/veya tümör nekrozu içeren bir tümördür. Mitoz sayımı, mitotik olarak en aktif alanda yapılmalı ve  $\geq 5$  mitoz/ $2 \text{ mm}^2$  olmalıdır. Tümör nekrozu, karyorektik nükleer debriler veya ölü tümör hücrelerinin siluetleri ile tanımlanır. İnce igne aspirasyonuna bağlı veya onkositik tümörlerde olduğu gibi enfarktüs tipi nekrozdan ayırt edilmelidir. *DYDTK* baskın histotipe göre alt sınıflara ayrılmalıdır. Çoğu, genellikle uzun hücreli, hobnail veya kolumnar hücre gibi agresif alt tiplere ait olan yüksek dereceli papiller tiroid karsinomlarıdır, ancak klasik ya da foliküler varyant papiller tiroid karsinomları da olabilir. *DYDTK*, anaplastik tiroid karsinomasına ilerleyebilir ve herhangi bir anaplastik bileşenin varlığı rapor edilmelidir.

Bu tümörlerde, neoplastik hücreler keratinler, tiroglobulin, TTF1 ve PAX8 ile pozitifken kalitonin ve kromogranin negatiftir. Tiroglobulin ekspresyonu tipik olarak azdır. Tümör kategorisine bağlı olarak proliferasyon oranı artar ve Ki67 indeksi yükselir, ancak genellikle %10-30 arasındadır.

Bu tümörler iyi diferansiyel tiroid karsinomlarına göre daha yaşlı hastalarda gelişir ve agresif klinikopatolojik özelliklere sahiptir. Prognoz, iyi diferansiyel foliküler hücre karsinomları (papiller, foliküler ve onkositik tiroid karsinomu) ile anaplastik karsinom arasında yer alır. Tanı anında vakaların ~%20-25'inde uzak metastaz mevcuttur. Çoğu seride 5 yıllık genel sağ kalım %50-70'tir.

## 6. Anaplastik tiroid karsinomu (ATK)

Diferansiyasyon göstermeyen hücrelerden oluşan, ancak fokal olarak folikül epiteli yönünde fark-lilaşma gösterebilen ya da diferansiyel bir tiroid karsinomu zemininde gelişebilen oldukça agresif bir tiroid malignitesidir. Genel olarak, ATK dünya çapında tiroid kanserlerinin %1-4'ünü temsil eder. ATK foliküler hücre kaynaklı karsinom progresyonunun son noktası olarak kabul edilir. ATK'lerin %75'e varan bir bölümünde önceden bilinen veya birlikte saptanan iyi diferansiyel tiroid karsinomu mevcuttur. BRAF p.V600E ve RAS mutasyonları, diferansiyel tiroid karsinomunda ana itici güçler iken; ATK, TERT promotor mutasyonu ve TP53 mutasyonu gibi ek mutasyonlar kazanmıştır.

ATK'ler, her iki lobu da tutabilen büyük tümörlerdir. Tümörler sıklıkla hemoraji, nekroz ve ekstratiroidal büyümeye gösterir. Nekroz, belirgin mitotik aktivite, atipik mitozlar, belirgin nükleer pleomorfizm ve anjiyolenfatik invazyon ile karakterli oldukça infiltratif malignitelerdir. ATK'ler, epiteloid, iğsi, dev hücreli, pleomorfik, hücreden fakir, rabdoid, anjiomatoid veya skuamöz olabili; metaplastik kondroid veya osteoid gösterebilen ve sıklıkla bir nötrofilik infiltrat bulunduran yüksek dereceli tümörlerdir. ATK fokal skuamöz özelliklere sahip veya tamamen skuamöz de olabilir. Primer tiroid skuamöz hücreli karsinomu, konvansiyonel ATK ile benzer şekilde, düşük bir genel sağ kalıma sahiptir ve artık bir ATK paterni olarak kabul edilmektedir. ATK ayırcı tanısında primer ve metastatik sarkomlar özellikle anjiosarkom, melanom, medüller tiroid karsinomu, Riedel tiroiditi yer alır.

ATK genellikle zayıf/fokal sitokeratin ekspresyonu gösterir. Az bir kısmı fokal TTF1 ifade eder. Tiroglobulin hemen her zaman negatiftir. PAX8 ATK'lerin yarısı kadarında pozitiftir. p53, ATK'nın %50'sinden fazlasında ifade edilir ve Ki-67 indeksi genellikle yüksektir.

ATK, az diferansiyel ya da iyi diferansiyel tiroid karsinomlarına kıyasla daha karmaşık moleküller değişikliklere sahiptir. RAS (%10-50) ve BRAF (%10-50) mutasyonları erken moleküller olaylardır. Geç olaylar olarak TP53 (%40-80) ve TERT (%30-75) promotör mutasyonları ve PIK3CA-PTEN-AKT-mTOR yolunun düzensizliği en yaygın genetik değişikliklerdir. ATK ve diğer foliküler kökenli tiroid tümörlerinin moleküller özellikleri Tablo 31.5'de özetlenmiştir.

ATK oldukça agresif gidişi ve nerdedeyse her zaman ölümcüldür. Geçmişte ATK için 3-6 ayda ölüm oranı %90 iken; multimodal tedavi, kapsamlı cerrahi rezeksiyon, yüksek doz dış radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi ilerlemeleri ile sağ kalım artabilir ancak çoğu olguda 2 yılın altındadır. BRAF ve MEK inhibitörlerinin klinik olarak yararlı olduğu gösterildiğinden, BRAF p.V600E immün boyama ve/veya genotiplendirme yararlıdır. İmmün tedavi de seçenekler arasında yer alabilir.

**Tablo 31.5.** DSÖ 2022 klasifikasyonu temelinde foliküler kökenli tiroid tümörlerinde izlenen moleküler bulgular

Diferansiyel tıroid karsinomu		Yüksek dereceli follikül epitel kökenli karsinomlar	Anaplastik karsinom
Foliküler karsinom	Papiller karsinom		
<i>RAS</i> (%30–50) <i>TERT</i> (%10–35) <i>PIK3CA</i> (%0–10) <i>PTEN</i> (%0–10)	<i>BRAF V600E</i> (%40–80) <i>TERT</i> (%5–15) <i>RAS</i> (%0–10)	<i>RAS</i> (%20–50) <i>TERT</i> (%20–50) <i>TP53</i> (%10–35) <i>BRAF p.V600E</i> (%1–35) <i>PTEN</i> (%5–20) <i>PIK3CA</i> (%0–15) <i>EIF1AX</i> (%5–15)	<i>TP53</i> (%40–80) <i>TERT</i> (%30–75) <i>RAS</i> (%10–50) <i>BRAF p.V600E</i> (%10–50) <i>PIK3CA</i> (%5–25) <i>PTEN</i> (%10–15) <i>EIF1AX</i> (%5–15) MMR genleri (%10–15)
Gene füzyonları (çoğunluğu PAX8/ PPARG) %10–50	Gen füzyonları ( <i>RET</i> , <i>NTRK1</i> , <i>NTRK3</i> , <i>BRAF</i> ve diğerleri) %5–25	Gen füzyonları ( <i>RET</i> , <i>ALK</i> ve diğerleri) %5–25	Gen füzyonları ( <i>RET</i> , diğerleri) %0–5
Genetik olarak 'unstable' ve anöploid olabilir. Median mutasyon sayısı 5'e kadar çıkabilir	Genetik olarak stabil, Median mutasyon sayısı: 1 ± 1	Genetik olarak 'unstable', anöploid, Median mutasyon sayısı: 2 ± 3	Genetik olarak 'unstable', anöploid, Median mutasyon sayısı: 6 ± 5
<i>RAS</i> -benzeri moleküler profil	<i>BRAF p.V600E</i> -benzeri moleküler profil	ADTK: <i>RAS</i> -benzeri moleküler profil YDDTK: <i>BRAF</i> p.V600E-benzeri moleküler profil	Sürücü mutasyondan bağımsız olarak çoğunlukla <i>BRAF</i> p.V600E-benzeri moleküler profil

## Tiroïdin C-Hücre Kökenli Karsinomu

### Medüller tıroid karsinomu (MTK)

MTK, tiroid bezinin kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan malign bir tümördür. Olguların %25'i germline RET mutasyonu (MEN2 sendromu) ile ilişkilidir. Aktive edici RET mutasyonları, hücre büyümeyi, proliferasyonunu, hayatı kalmasını ve farklılaşmasını destekleyen MAPK ve PI3K yolakları dahil olmak üzere, birden fazla yolağı aktive ederek tümör oluşumuna neden olur. MAPK yolağını aktive eden RAS mutasyonları diğer bir sürücü mutasyonu oluşturur.

Tümörlerin çapı <1 mm'den, bir tiroid lobunun tamamını işgal edecek kadar büyük boyutlara kadar değişir. Sporadik MTK tipik olarak tek taraftır, kalıtsal MTK ise genellikle iki taraflı ve çok odaklıdır. Tümörler tipik olarak iyi sınırlıdır, solid ten rengi-sarı bir kesit yüzü vardır ve kapsüllü değildir. Çapı 10 mm'den küçük olan tümörler "medüller mikrokarsinom" olarak adlandırılır.

MTK'nın morfolojik spektrumu genişir ve tiroid malignitelerinin tüm spektrumunu taklit edebilir. Tipik olarak tümörler, değişken miktarda fibrovasküler stroma ile ayrılan solid, insüller veya trabeküler büyümeye gösterir. Hücreler tipik olarak granüler amfotiflik sitoplazmali ve ince nükleer

kromatinli ve poligonaldır. Nükleol genellikle göze çarpmaz. Tek bir tümörde plazmasitoid ve iğsi biçimler dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri de görülebilir. Tipik olarak düşük ya da orta derecede bir nükleer atipi vardır, Nadiren nükleer psödo-inklüzyonlar mevcut olabilir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür ve tümör nekrozu yaygın değildir.

Vakaların %50-90'ında kalsitonin kaynaklı stromal amiloid birikimi görülür ve Kongo kırmızısı histokimyasal boyası ile elma yeşili çift kırınım tipiktir. Kalitsal MTK sporadik olarak oluşanlardan histolojik olarak ayırt edilemez. Kalitsal MTK'de C hücre hiperplazisi siktir; bununla birlikte, bu bulgu spesifik değildir.

MTK'de kalsitonin %95 pozitiftir, ancak boyanma fokal olabilir. Kromogranin A, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve INSM1 gibi nöroendokrin belirteçler pozitiftir. CEA çoğu kez pozitiftir. TTF-1 çoğunlukla pozitiftir. MTK'de tiroglobulin negatiftir. Monoklonal PAX8 de MTK'de negatiftir.

MTK'nin çok sayıda histolojik paterni tarif edilmiştir. Bu paternlerinçoğunun prognostik önemi yoktur ancak diğer tümör tipleriyle karışmasını önlemek için tanınlmaları önemlidir. Papiller ve psödopapiller paternleri papiller tiroid karsinomundan ayırt etmek özellikle zor olabilir. Foliküler (tübüler/glandüler) paternde tümör hücreleri, salgılanan kalsitonin ve diğer proteinleri temsil eden lüminal eozinofilik materyal de içeren foliküler yapılar halinde düzenlenir. Ancak foliküler karsinomdan farklı olarak tümör hücreleri kalsitonin pozitif ve tiroglobulin negatiftir. Bazı tümörler iğsi hücreli patern, anjiyosarkom benzeri görünüm, plazmasitoid hücreler, skuamöz hücreler, dev hücreler, şeffaf hücreler ya da onkositik hücre popülasyonu içerebilir. Paraganglioma benzeri patern paragangliomanın klasik büyümeye paternine benzer. Sitokeratin ve TTF-1 pozitifliği bu MTK paternini, intratiroidal paragangliomadan ayırtır. Enkapsüle paternli MTK ise, tam bir fibröz kapsül ile sarılıdır, makroskopik olarak tamamen kistik de görünebilir.

Yakın zamana kadar, MTK için geniş çapta kabul gören bir histopatolojik derecelendirme şeması bulunmuyordu ancak günümüzde, proliferatif aktiviteye (mitotik sayı ve Ki67 proliferatif indeksi) ve tümör nekrozuna dayalı histolojik derecelendirme şemaları kullanılmıştır. MTK artık düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikili bir derecelendirme şemasına göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre 2 mm<sup>2</sup>'de 5 ya da fazla mitoz ve/veya %5 üzerinde Ki67 proliferasyon indeksi ve/veya tümör nekrozu içeren MTK'ler yüksek dereceli MTK olarak sınıflandırılmaktadır.

MTK'lı hastaların yaklaşık %25'inde MEN2 mevcuttur. Ekson 10 ve 11'deki sistein kodonları (609, 611, 618, 620, 630 ve 634) ve ekson 13, 14, 15 en sık mutasyon saptanan bölgelerdir. Sporadik MTK olgularının yaklaşık yarısında somatik RET mutasyonları bildirilmiştir. Sporadik MTK'deki en yaygın somatik RET mutasyonu, sporadik MTK'deki RET mutasyonlarının %80'e kadarını oluşturan RET p.M918T mutasyonudur. RET mutant olmayan tümörlerin yaklaşık

%70'i RAS mutasyonları barındırır, en yaygın olanı HRAS mutasyonlarıdır. RET ve RAS mutasyonları neredeyse her zaman birbirini dışlar. RET mutasyonlarının MTK'de prognostik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. MEN2B'li hastaların büyük çoğunluğu agresif RET M918T mutasyonu taşır ve tanınlmazlarsa tipik olarak 21 yaşına kadar ölürlər. Hem sporadik hem de germ hattı RET mutasyonları ile ilişkili MTK'ler, RET inhibitörlerine iyi yanıt verirler.

**Tablo 31.6.** 2023 CAP rehberine göre, tiroid tümörlerinin raporlanması sırasında belirtilmesi gereken histopatolojik özellikler

**Tiroid tümör spesmenlerinin değerlendiren patolog tarafından belirtilmesi gereken özellikler**

- Tümör fokalitesi
  - Tümör lokalizasyonu
  - Tümörün en büyük çapı (cm olarak)
  - Tümör tipi ve alt tipi (son DSÖ sınıflamasına göre)
  - Mitoz (2 mm<sup>2</sup> de 3'den az; 3-4; 5 ve üzeri)
  - Ki67 proliferasyon indeksi (sadece medüller karsinomada)
  - Tümör nekrozu
  - Anjioinvazyon (var, yok, yaygınlığı)
  - Lenfatik invazyon (var, yok)
  - Perinöral invazyon (var, yok)
  - Ekstratiroidal yayılım
  - Cerrahi sınır durumu ve en yakın sınırdan uzaklık
  - Bölgesel lenf nodüllerinin sayısı, seviyesi ve metastaz açısından durumu
- En büyük metastaz odağının boyutu
- Ekstranodal yayılım durumu
- Ek bilgiler
- Zemin tiroiddeki patolojiler
- Paratiroid bezi varlığı, yerleşimi ve sayısı

Palpabl tiroid nodülü ile başvuran hastalarda, tanı anında klinik servikal lenf nodu tutulum oranı bazı serilerde %75'e ve uzak metastaz oranı da %10'a kadar çıkmaktadır. Bildirilen 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları, birincil olarak hastalık evresine bağlı olmak koşulu ile, sırasıyla %75-96 ve %64-91'dir. Kalıtsal MTK vakalarında, biyokimyasal veya genetik tarama yoluyla tiroide sınırlı hastlığın erken tespiti, прогнозda önemli gelişmeye yol açmıştır.

## Sonuç

Tiroid tümörü açısından sorgulanan bir olguda hasta tedavisinde alınacak kararları doğru bir temele oturtabilmek için materyali inceleyen patolog tarafından raporlanması gereken özellikler çeşitli rehberlerde bildirilmektedir. Patoloji raporları bu rehberde bildirilen özellikleri mutlaka içermelidir. Tablo 31.6'da patoloji raporunda yer olması gereken histopatolojik bilgiler, son 'Collage of American Pathologists' rehberinden özetlenerek sunulmuştur.

## TEMĐ Önerileri

- Tiroid spesmenlerinin değerlendirilmesinde şu bilgiler materyali gönderen klinisyen tarafından bildirilmelidir: radyasyon (RAi, eksternal) maruziyeti, ailede tiroid kanseri öyküsü, preoperatif biyopsi tanısı, preoperatif serum belirteç bulguları, uygun ve kısa klinik öykü, yapılan işlem (operasyon) tipi.
- Tiroid materyallerinin makroskopik değerlendirmesi bu konuda uzman kuruluşlar tarafından hazırlanan rehberlere göre yapılmalıdır. İlk inceleme ve konsültasyonlar sırasında daha verimli bir değerlendirmeyi sağlamak üzere, örneklenen lezyon ve nodüllerin lokalizasyonu, boyutu ve lezyon/nodül örneklemesinin total olup olmadığı materyale oryantasyonu sağlayabilecek şekilde, makroskopik tanımlamada yer almmalıdır.
- Foliküler organizasyonlu ve enkapsüle özellikteki folikül epitel hücresi kaynaklı tümörlerin tanısında benign (foliküler/onkositik adenom) ya da düşük riskli gruplarda (NIFTP, malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri) maligniteyi ekarte edebilmek için, tümör tanısı verilmeden önce tümör kapsülü tümyle örneklenmelidir. Kuşkulu durumlarda invazyon durumu seviyesi derin kesitler ile de incelenmelidir.
- Tiroid tümörlerinin tanısı olguların çoğunda hematoksilin eozin kesitler ile verilebilir. Ancak gerekliliğinde kuşkuluların foliküler ya da C-hücre kökeninin kanıtlanması ve metastatik tümörlerin ekarte edilmesi için; lenfovasküler invazyonun değerlendirilebilmesi için, objektif bir mitotik aktivite/proliferasyon değerlendirme için; moleküler yolakların aydınlatılması için ya da diğer amaçlarla immünhistokimyasal çalışma yapılabilir.
- Tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında DSÖ endokrin ve nöroendokrin tümörler (2022) sınıflaması ve burada yer alan kriterler kullanılmalıdır.
- Tiroid materyallerinin raporlanması bu konuda uzman kuruluşlar tarafından hazırlanan rehberlere göre yapılmalıdır. Tiroid tümör spesmenlerini değerlendiren patolog tarafından şu özellikler raporda mutlaka belirtilmelidir: tümör fokalitesi, lokalizasyonu, en büyük çapı, tümör tipi ve alt tipi, ekstratiroidal yayılım durumu, cerrahi sınır durumu ve en yakın sınırdan uzaklık, bölgesel lenf nodüllerinin sayısı, seviyesi ve metastaz açısından durumu.

## Kaynaklar

1. Baloch Z, Mete O, Asa SL. Immunohistochemical Biomarkers in Thyroid Pathology. *Endocr Pathol.* 2018 Jun;29(2):91-112. doi: 10.1007/s12022-018-9532-9. PMID: 29744727.
2. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.
3. Bonora E, Porcelli AM, Gasparre G, Biondi A, Ghelli A, Carelli V, Baracca A, Tallini G, Martinuzzi A, Lenaz G, Rugolo M, Romeo G. Defective oxidative phosphorylation in thyroid oncocytic carcinoma is associated with pathogenic mitochondrial DNA mutations affecting complexes I and III. *Cancer Res.* 2006 Jun 15;66(12):6087-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0171. PMID: 16778181.
4. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol.* 2008 Dec;32(12):1877-89. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817a8f1b. PMID: 18813121.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014 Oct 23;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050. PMID: 25417114; PMCID: PMC4243044.
6. Derwahl M, Studer H. Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Jan-Feb;13(1):23-8. doi: 10.1016/s1043-2760(01)00519-7. PMID: 11750859.
7. Histrik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shah A, Shah JP, Singh B, Ghossein RA. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer.* 2006 Mar 15;106(6):1286-95. doi: 10.1002/cncr.21739. PMID: 16470605.
8. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, Butori C, Loubatier C, Ilie M, Bordone O, Brest P, Guevara N, Santini J, Franc B, Hofman P. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch.* 2009 Jul;455(1):21-33. doi: 10.1007/s00428-009-0798-7. Epub 2009 Jun 20. PMID: 19543912.

9. Mete O, Sylvia Asa SL, Baloch ZW, Erickson L, Ezzat S, Rotstein L, Sawka AM, Seethala R, Zafereo M. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland Version: 4.4.0.0, Protocol Posting Date: March 2023, Collage of American Pathologists.
10. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, Amaro T, Barbosa AP, Preto A, Harach HR, Williams D, Sobrinho-Simões M. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer*. 2005 May 23;92(10):1892-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6602547. PMID: 15841082; PMCID: PMC2361763.
11. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011 Apr;21(4):367-71. doi: 10.1089/thy.2010.0256. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21190444; PMCID: PMC3070337.
12. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nosé V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386. PMID: 27078145; PMCID: PMC5539411.
13. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, Baudin E, Chou A, De Leo A, Fagin JA, Ganly I, Glover A, Hartl D, Kanaan C, Khneisser P, Najdawi F, Nigam A, Papachristos A, Repaci A, Spanheimer PM, Solaroli E, Untch BR, Barletta JA, Tallini G, Al Ghuzlan A, Gill AJ, Ghossein RA. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;40(1):96-104. doi: 10.1200/JCO.21.01329. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34731032; PMCID: PMC8683221.
14. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simões M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007 Aug;31(8):1256-64. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180309e6a. PMID: 17667551.
15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023.04.24]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.
16. Zhu Y, Li Y, Jung CK, Song DE, Hang JF, Liu Z, Jain D, Lai CR, Hirokawa M, Kakudo K, Bychkov A. Histopathologic Assessment of Capsular Invasion in Follicular Thyroid Neoplasms—an Observer Variation Study. *Endocr Pathol*. 2020 Jun;31(2):132-140. doi: 10.1007/s12022-020-09620-7. PMID: 32236857.

## ÖZETLER - TEMD ÖNERİLERİ

### BÖLÜM 1 - TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

#### **Tiroïd Fonksiyon Testleri Kullanımı**

- Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, endokrin ve biyokimyasal testler ile yapılır.
- Tiroid disfonksiyonu ilişkili semptomu olmayan bireyde tiroid hastalığı tarama amaçlı TSH bakılması yeterlidir.
- Hipotiroidi ilişkili semptom/bulguları olan hastada tanı amaçlı TSH ve sT4 düzeylerine bakılması, hipertiroidi ilişkili semptom/bulguları olan hastada ise tanı amaçlı TSH ve sT4 yanında sT3 düzeyinin de istenmesi önerilir.
- Tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken ve hastaların tiroid statüsü belirlenirken, hastanın o an içinde bulunduğu durum (stres, kronik hastalık, yoğun bakım şartları vb) ve ilaç öyküsü mutlaka göz önüne alınmalıdır.

#### **Tiroïd Hormon Ölçümleri**

- Tiroid fonksiyonlarını tarama testi olarak, 3. veya 4. jenerasyon (ultrasensitif) TSH ölçümleri yeterlidir.
- TSH'nin sirkadien ritmi göz önüne alınarak, ölçümlerin standartizasyonu açısından TSH ölçümlerinin sabah saatlerinde ölçülmesi önerilir.
- TSH normal üst sınırı yaşa artar. Klinik karar verme aşamasında TSH'nin yaşa göre normal aralıklarının kullanılması önerilir.
- Sekonder hipotiroidi gibi daha az rastlanan durumları atlamanak için taramaya sT4 ilave edilebilir.
- Kullanılan ticari malzemeye bağlı olmak üzere sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilir. Özellikle tek adımlı direkt sT4 ölçümleri bazı durumlarda yanılıltıcı olabilir.
- Rutin ölçümler karar verilemeyecek durumlarda, sT4 ölçümünün altın standarı olan "equilibrium dializi" ve/veya "sivi kromatografi-kütle spektrometri" yöntemi kullanılması önerilir.
- Total T4 düzeyi ölçümlü bazı durumlarda fikir verse de günlük pratikte kullanımı sınırlıdır.
- Klinik bulgular ile laboratuvar uyumsuzluğu ya da interferansa yol açabilecek nadir hastalık varlığında daha ileri testlere başvurulmalıdır.

#### **Tiroïd Otoantikorları**

- OİTH tanısı için anti-TPO bakılması genellikle yeterlidir.
- OİTH risk faktörlerinin mevcudiyetinde veya tedavi kararlarını etkileyebilecek durumların varlığında anti-TPO ölçülmelidir.
- Anti-Tg ölçümü, Anti TPO'nun negatif olduğu OİTH'de yapılmalıdır.
- Diferansiyel tiroïd karsinomu (DTK) takibinde Tg ile anti-Tg birlikte bakılmalıdır.

#### **Tiroglobulin ve Anti-Tiroglobulin Ölçümleri**

- Tg, DTK takibinde anti-Tg ölçümlü birlikte kullanılmalıdır.
- Hem Tg, hem de anti-Tg 2. jenerasyon hassas immünometrik yöntemler ile ölçülmelidir.
- DTK takibi dışında, Tg ölçümü çok özel durumlar (faktisiyel tirotoksikoz) dışında kullanılmamalıdır.
- Tiroid nodülleri olan hastalarda diferansiyel tiroïd kanseri tanısında serum Tg ölçümünün değeri yoktur, kullanılmamalıdır.

#### **TRAb Ölçümleri**

- Graves Hastalığı tanısında, klinik belirti ve bulguların yanı sıra, TFT'yle birlikte TRAb ölçümü de tanışal değere sahiptir.
- Ötiroïd Graves hastalığı, pretibial miksödem, orbitopati ayırıcı tanısı, gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda (neonatal tirotoksikoz riski için), antitiroïd tedavi sonrası Graves hastalığı remisyonunu değerlendirmede TRAb kullanılabilir.

#### **Klinik ile Uyumsuz TFT**

- Laboratuvara tirotoksikoz saptanan hastada tirotoksikoz semptomları yoksa hastanın biyotin kullanımının sorulması önerilir.
- Hastanın klinik bulguları ile uyumlu olmayan TFT sonuç varlığında biyokimya uzmanı ile ortak bir değerlendirme yapılarak tanışal sürecin yönetilmesi önerilir.

## BÖLÜM 2 - TİROİD VE LENF NODU SONOGRAFİSİ VE ELASTOGRAFİ

- Ultrasonografi, tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde mümkünse her endokrinoloğun mutlaka kendisi tarafından yapılması uygun bir görüntüleme yöntemidir.
- Tiroid malignitesi riski olan kişilere, fizik muayenede tiroid nodülü şüphesi ya da nodüler guatrı olan veya palpabl tiroid bezi olan tüm hastalara, diğer görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak tespit edilen nodül varlığında mutlaka US ile değerlendirme yapılmalıdır.
- Ultrason raporları malinite risk sınıflaması odaklı olmalıdır. Nodülün yeri, boyutu, şekli, sınır özellikleri, içeriği, ekojenik paterni, kanlanma özellikleri tanımlanmalıdır. Birden fazla nodülü olan hastalarda en büyük (dominant) nodülü tanımlamaktan ziyade malignite ilişkili US özelliklerini olan nodüller ayrıntılı olarak verilmelidir. Boyunda şüpheli lenf nodları olan hastalarda servikal kompartman; sayı, şekil, boyut, sınır özellikleri, içerik, ekojenite paterni, hilusun varlığı ve kanlanma özellikleri açısından ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır.
- Ultrasonda şüpheli özelliklerin en az birini içeren nodüller yüksek riskli tiroid lezyonları olarak kabul edilmelidir: belirgin hipoekoik görünüm (tiroid önündeki kaslarla kıyaslandığında), spikule veya mikrolobüle kenar varlığı, mikrokalsifikasyon, nodül yüksekliğinin genişliğinden fazla olması, ekstratiroidal yayılım veya patolojik lenfadenopati varlığı.
- Biyopsi ile papiller tiroid kanseri tanısı almış hastalarda tiroidektomi öncesi şüpheli lenf nodlarının belirlenmesi için preoperatif boyun ultrasonografisi yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda lenf nodu tespit edilmesi ile cerrahi yaklaşımın şekli değişimelidir.
- Boyun bölgesindeki lenf nodlarını tanımlarken kolaylık olması açısından 6 bölgeye ayrıarak tanımlama ve haritalama yapılır.
- Cerrahi yapılacak hastalarda boyun US de şüpheli görülen lenf nodlarından mutlaka İİAB ile örnek alınarak lenf nodlarının malignansı durumları doğrulanmalı ve ona göre cerrahi planlanmalıdır. İİAB ile lenf nodu sitolojisini değerlendirmek zordur. Bu nedenle diferansiyel tiroid kanseri metastazını saptamak için tiroglobulin ölçümü yapmak da faydalı olacaktır.
- Tiroid dışı lezyonlar da US'de görüntülenebilir. Örneğin, paratiroid adenomları veya kistleri. Özellikle paratiroid cerrahisinden önce tiroid lezyonlarının ultrason ile değerlendirilmesi cerrahi sırasında tiroidin de cerrahi girişim ihtiyacının öncesinde saptanması açısından değerlendirilir.
- Elastasonografi, tiroid nodüllerinde preoperatif risk değerlendirmesinde faydalı olmakla birlikte rutin kullanıma girmemiştir ve henüz risk sınıflama sistemlerine dahil edilmemiştir. Tiroid nodüllerinde malignite riskini belirlemeye kullanımı açısından B mod US özellikleri ile birlikte kullanıma uygundur.

**BÖLÜM 3 - TİROID SİNTİGRAFİSİ VE RADYOAKTİF İYOT UPTAKE ÖLÇÜMÜ KİLAVUZU**

- Her iki ajanında tiroid bezinin görüntülemesinde avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte  $^{123}\text{I}$ 'ün yaygın olarak elde edilememesi ve yüksek maliyeti nedeniyle tiroid sintigrafisinde  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  tercih edilmelidir.  $^{123}\text{I}$ , çocuklarda veya organifikasyon defektinden şüphe edilen durumlarda kullanılabilir.
- Hipertiroidizm le destrüktif tirotoksoz (akut ve subakut tiroidit) ve faktitityöz tirotoksoz ayırcı tanısında tiroid sintigrafisi ve RAIU testi önerilmektedir.
- Otonom fonksiyone nodüllerde gereksiz biyopsilerin önlenmesi açısından TI-RADS modeline tiroid sintigrafisinin entegre edilmesi gerekmektedir.
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi veya  $^{18}\text{F}$ -FDG ile tiroid görüntüleme, yüksek negatif prediktif değeri ile indetermine sitolojik sonucu olan nodüllerde ve tekrarlayan yetersiz/tanışal olmayan biyopsileri bulunan hastalarda taniya yardımcıdır.
- Gebelik ve laktasyon kesin kontrendikasyon olmamakla birlikte, gebe hastalarda tiroid bezinin değerlendirilmesi öncelikle US ile yapılmalı, klinik olarak beklemesinde sakınca olmayan hastalarda tiroid sintigrafisi ve RAIU ölçümleri doğum sonrasına ertelenmelidir. Gebelik sırasında yapılması zorunlu ise, radyofarmasötük olarak  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  tercih edilmelidir.

## BÖLÜM 4 - İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

- Son 10 yıl içerisinde ciddi yol alınsa da, ülkemizde halen hafif-orta derecede, kırsalda bazı bilgelerde ise ciddi-orta derecede iyot eksikliği sürmektedir.
- Sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile çocuk ve yetişkinler için sorun çözülebilir.
- Gebe ve laktasyondaki kadınlar iyot eksikliği için özel bir risk grubu oluşturmaktadır.
- Gebelerin izin verilen iyotlu tuz tüketimine yaşadığı bölgeye göre, ÜİK tayini yapılmaksızın, günde 100-300 µg iyot desteği alması gereklidir.
- Bu destek multivitaminlerle, folik asit ile kombin preperatlarla veya sadece K1 içeren tabletlerle verilebilir.
- Desteğe gebelik planlığında başlanıp, gebelik dönemi ve laktasyon tamamlanıncaya kadar devam edilmelidir.
- Ülkemizde gebelikte izole hipotiroksinemi varlığında iyot eksikliği düşünülmeli ve öncellikle iyot desteği verilmelidir.

## BÖLÜM 5 - İYOT DİŞİ ESER ELEMENTLER, VİTAMİNLER VE TİROİD

- Mikro besin eksikliği çok yaygındır ve tiroid hastalıklarında sebep veya sonuç olarak karşımıza çıkabilir. Tiroid açısından uygun tedavi almamasına rağmen yakınmaları devam eden hastalarda, tiroid hastalıklarına mikro besin emilimini bozabilecek hastalıkların eşlik edebileceği de göz önünde bulundurularak vitamin ve mineral düzeyleri ölçülmeli özellikler demir, iyot ve selenyum düzeyleri yakın takip edilmeli, eksiklik tespit edildiğinde önerilen dozlarda ve uygun sürelerde tedavi verilip takip edilmelidir.
- Son zamanlarda sosyal medyanın daha aktif kullanılmasıyla birlikte hastaların birçoğunun kanita dayalı tedaviler yerine tiroid hastlığının tedavisi için alternatif yaklaşımlara yönelimlerinde artışlar dikkat çekmektedir. En popüler yaklaşımların bile bir çoğunun kanita dayalı net bir faydası yoktur. Hastaları bu konuda bilimsel veriler eşliğinde potansiyel zararlar konusunda bilgilendirmek alta yatan tiroid hastlığının tedavisinin aksamaması açısından önem arz etmektedir.

## BÖLÜM 6 - ÖTİROİD DİFFÜZ GUATR

- Ötiroid diffüz guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir.
- İyot eksikliği düzeltildikçe guatr sıklığı azalmaktadır. İyotlu tuz proflaksi ile toplumda iyot eksikliği düzeltilebilir.
- Yetişkinlerde günlük iyot ihtiyacı 150 mcg'dır. İyot eksikliği olan bebek, çocuk, yetişkin, gebelik ve emzirme gibi farklı durumlarda, belirlenmiş olan farklı dozlarda iyodür tedavisi verilmelidir. Ülkemiz iyot eksikliği bölgesi olduğundan, proflaktik amaçla gebelik ve laktasyon döneminde iyotlu tuza ek olarak günde 100-150 µg iyot desteği verilmelidir.
- Ülkemiz için yeterli iyot alındığında, guatrojen barındırdığı bilinen besinlerin tüketimine sınırlama önerilmemektedir (karalahana vs.).
- Genellikle asemptomatik ve küçük ötiroid guatrı olan hastaların hiçbir özel tedaviye ihtiyacı yoktur. Yetişkinde ötiroid diffüz guatr veya nodüller için LT4 tedavisi ile TSH süpresyonu tedavisi rutin olarak önerilmemektedir.
- Ancak, bası semptomları veya komplikasyonları olan hastalarda, elektif şartlarda cerrahi tedavi yapılması önerilmektedir, bu tedavi total veya totale yakın tiroid bezinin çıkarılmasını içermelidir.
- Cerrahi endikasyonu olmasına rağmen cerrahi tedaviyi reddetmiş olan büyük bası yapan guatrlarda veya cerrahi açıdan yüksek riskli ileri yaşlı hastalarda tiroid bezini küçültmek amacıyla RAI kullanılabilir

## BÖLÜM 7 - HİPOTIROİDİ: TANI VE TEDAVİSİ

- Hipotiroidi tedavisinde Levotiroksin kullanılması önerilir.
- Planlanan doz yaklaşık 1,2-1,8 µg/kg/gün olarak düşünülebilir, ancak hastadan hastaya tanı anındaki TSH'den bağımsız olarak ihtiyaç çok farklı olabilir.
- Genç olgularda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir.
- Yaşlı hastalarda, özellikle koroner kalp hastalığı olan olgularda başlangıç dozu 12,5-25 µg/gün olmalıdır.
- Doz artımı 12,5-25 µg/gün olmalıdır.
- Tedavi hedefine 6-8 hafta aralıklarla ölçülen TSH düzeyi ile ulaşılır.
- TSH hedefi genç ve orta yaşlıarda 0,4-2,5 mU/L, yaşlıarda ise ( $\geq 65$ -70 yaş) TSH 3-6 mU/L'dir.
- Çok yaşlıarda ( $> 80$ -85 yaş) TSH  $\leq 10$  mU/L hedef olarak belirlenmelidir.
- Gebelik planlanan olgularda da hedef 0,4-2,5 mU/L olabilir, ancak düşük tarafa doğru tutulması konsepsiyon anından ölçüme kadar geçen dönemde TSH'nin ilk trimester üst sınırı olan 2,5 mU/L'nin üzerine çıkışmasını engelleyebilir.
- Santral hipotiroidide izlem ve doz ayarlaması serum sT4 düzeyi ölçülerek ve hastanın kliniği ile yapılır.
- Replasman dozu ayarlandıktan sonra, hasta izlemi 6-12 ay aralıklarla yapılmalıdır.
- Tedavide mümkünse aynı ticari preparatla devam edilmelidir. İlaç değiştirilmek zorunda kalınırsa, değişiklikten 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi kontrol edilmelidir.

### ▪ Ne zaman endokrinoloji uzmanına danışılması gereklidir?

- Primer hipotiroidi çok sık görülen bir durum olup, iç hastalıkları uzmanı veya aile hekimleri tarafından da tedavi edilebilirler. Ancak, aşağıda sıralanan durumlarda endokrinoloji uzmanına danışmak gereklidir;
- Hipotiroidi şüphesi olan bebekler ve çocukların
- Tedavi dozunun ayarlanamadığı olgular
- Gebelik
- Gebelik planlayanlar
- Kalp hastalığı olanlar
- Tiroid bezinde nodül bulunması
- Hipofizer hastalık veya adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik hastalıkların olması
- Tiroid testlerinde uyumsuzluk
- İlaçlarla oluşan hipotiroidiler

## BÖLÜM 8 - SUBKLİNİK HİPOTIROİDİ

- Subklinik hipotiroidi tanısında, serum TSH düzeyi 1-3 aylık aralıkla en az iki defa ölçüлerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir.
- Ovulatuvar disfonksiyon veya infertilitesi olanlarda tanı için gebeliğin ilk trimesterindeki referans TSH aralığı kullanılmalıdır ( $0,1-2,5$  mU/L).
- Gebelerde tanı için trimester spesifik TSH referans aralıkları kullanılmalıdır.
- TSH  $\geq 10$  mU/L olan tüm hastalar tedavi edilmelidir
- TSH 4.5-9.9 mU/L olan hastalarda semptom ve ek risk faktörlerine göre karar verilmelidir.
- LT4 serum TSH düzeyi, yaş ve komorbid duruma göre başlanmalıdır.
- Hedef TSH yaş ve eşlik eden klinik duruma göre bireyselleştirilmelidir.

## BÖLÜM 9 - HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ

- Tirotoksikozun tanısı TSH düşüklüğü ( $<0,1$  mU/L) ve/veya sT4 ve/veya sT3 yüksekliği ile konur.
- Ayırıcı tanıda kuşku varsa sintigrafi veya RAIU ölçülmelidir.
- Graves hastalığında tedavi kararı kar/zarar oranları ortaya konarak hastayla beraber bireyselleştirilerek verilmelidir.
- Graves hastalığında nüks açısından kötü prognostik faktörler olsa da öncelikle tıbbi tedavi önerilmelidir.
- Yeterli süre antitiroïd tedavi sonrası nüks geliştiğinde hasta özelliklerine göre RAI veya cerrahi önerilebilir.
- İkinci kez antitiroïd de önerilebilir fakat remisyon oranları düşüktür.
- Yeterli süre antitiroïd almasına rağmen halen hipertiroid hastalar nispeten genç, stabil ve düşük doz antitiroïd altındaysa uzun dönem antitiroïd tedavi de kalıcı tedaviye alternatif olabilir.
- Antitiroïd yan etikleri açısından hastalar bilgilendirilmelidir.
- Hayati tehdit eden antitiroïd yan etkisinde ilaç kesilmeli ve diğer antitiroïd de kullanılmamalıdır.
- Kalıcı tedaviye kadar ötiroidizmin sağlanmasında plazmaferez kullanılabilir.
- Toksik multinodüler guatr veya toksik adenomda ise öncelik cerrahi veya RAI ile kalıcı tedavidir.
- Seçilmiş hastalara deneyimli merkezlerde etanol veya RF ablasyonu da cerrahi veya RAI'a alternatif olarak uygulanabilir.
- Yaşlı hastalarda hipertiroidi kliniğinin daha silek olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Amiodarona bağlı tirotoksikozda tip 1'de antitiroïd, tip 2'de kortikosteroid, çoğu vakada olduğu gibi ayrim yapılamıyorsa antitiroïd ve kortikosteroid birlikte verilmelidir.

## BÖLÜM 10 - SUBKLİNİK HİPERTİROIDİ

- Subklinik hipertiroidi tanısı, düşük serum TSH seviyesi ve normal seviyelerde FT4 ve/veya FT3 ile konulur.
- Graves hastalığı genç hastalarda subklinik hipertiroidinin en sık nedeni iken toksik multinodüler guatr ve toksik adenom yaşlanmaya birlikte daha sık görülen nedenler haline gelir.
- Subklinik hipertiroidinin nedenlerini birbirinden ayırt etmek için sintigrafi ve 24 saatlik radyoaktif iyot alım testi kullanılabilir.
- Yüksek iyot alımından şüphelenildiğinde 24 saatlik idrarda iyot atılımının ölçümü yapılabilir.
- Graves hastalığına bağlı subklinik hipertiroidide ATİ tedavisi düşünürken, toksik adenom veya toksik multinodüler guatr hastalığına bağlı subklinik hipertiroidide ise radyoiyot tedavisi düşünülür.
- Cerrahi tedavi ise daha çok büyük guatrı olan, kompresyon semptomları olan, eşlik eden hiperparatiroidizmi olan veya tiroid kanserinden şüphelenilen hastalarda düşünülür.

**BÖLÜM 11 - GRAVES' ORBITOPATİ**

- Tanı doğrulanmalıdır.
- Hastaların sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır.
- Ötiroidi sağlanmalı ve sürdürülüğünden emin olunmalıdır.
- Hastalık aktivite ve şiddeti belirlenmelidir.
- Tedavi ihtiyacı ve acil müdahale gerekliliğine hastalığın şiddetine göre karar verilmelidir.
- Tedavi yöntemine hastalık aktivitesine göre karar verilmelidir.
- Acil dekompreşyon gerektiren durumlar dışında, aktif hastalık öncelikle medikal tedavi ile kontrol altına alınmalıdır ve halen ideal tedavi İV kortikosteroid tedavisidir.
- Gerek medikal, gerek cerrahi, gerekse diğer tedavilerin seçilmesi ve uygulanması tecrübe gerektiren konulardır ve hastaların bu konuda deneyimi olan endokrinoloji ve oftalmoloji merkezlerine yönlendirilmesi önerilir.

## BÖLÜM 12 - TİROİD NODÜLLERİ

- Tiroid nodülü olan hastada tıbbi öykü alma; hastanın yaş, cinsiyet, komorbiditelerini, nodüllerin nasıl saptandığı, seyri ve oluşturduğu şikayetleri, nodül ile ilişkili olabilecek ilaç, iyot alma öyküsü, nodül hikayesi ve ona yönelik daha önce yapılmış tetkikler ve işlemler, önceki tiroid cerrahisi sonuçları, hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları, bası semptomları, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailede tiroid nodülleri veya tiroid kanseri öyküsü ve tiroid kanser risk faktörlerini içermelidir.
- Fizik Muayene tiroid bez büyüklüğünü, hipertiroid veya hipotiroidiye ait bulguları, nodül sertliği, boyutu, lokalizasyonu, çevre dokuya olan ilişkisi, nodül veya tiroid bezinde ağrı olup olmaması, bası bulguları varlığı, servikal lenf nodu muayenesini içermelidir.
- Tiroid nodül değerlendirmesinde ilk basamak laboratuar tetkiki tiroid disfonksyonunu değerlendirmek amacıyla TSH değerlendirmesi olmalıdır.
- İnsidentalomalar ve palpable tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde tiroid ultrasonu (US) ilk basamak tetkiktir. Rutin tarama amaçlı US önerilmez.
- Tiroid ince igne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) kararı US risk sınıflandırma sistemlerine (RSS) göre verilmelidir böylece gereksiz biyopsiler önlenir. Farklı sınıflandırma sistemlerine göre TİİAB endikasyonu için optimum nodul boyut eşği için hala tartışmalar olsa da riskli grup için tanımlanan US özellikleri genellikle benzerdir.
- İnsidental olarak 18-FDG PET görüntülemelerinde, fokal tiroid tutulumu tespit edildiğinde tiroid US ile değerlendirilmelidir.
- Substernal uzanımı olan veya retrosternal olan nodüllerde trakeal veya özofagial bası veya invazyon göstemesi bakımından, vasküler anatomiyi ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için US'ye ilave olarak kontrastlı BT ve MRG kullanılabilir.

## BÖLÜM 13 - TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE DİĞER ÖRNEKLEME TEKNİKLERİ

- DTK lenf nodu metastazlarını saptamak için lenf noduna aspirasyonu sırasında Tg yıkama kullanmak oldukça etkili bir yöntemdir ve ülkemizde daha yaygın olarak kullanılmıştır.
- Bu yöntem, DTK metastazlarını saptamada lenf bezini sitolojik değerlendirmesinden daha üstündür. Ancak sitolojik değerlendirme de dışlanmamalıdır.
- Aspirasyon ultrasonografik olarak şüpheli veya indeterminate lenf nodlarından USG eşliğinde yapılmalıdır.
- Sitolojik değerlendirme için yapılan aspirat yayıldıktan sonra kalanı Tg yıkama için yeterlidir, tekrar aspirasyona gerek yoktur.
- İşlem sırasında 2-5 mL düz serum tüpü veya eppendorf tüplerine konan 0,5-1 cc serum fizyolojik kullanılabilir.
- İİAB yapılan enjektörden yama yapıldıktan sonra, tüp içindeki SF enjektör ile arka arkaya çekilip geri verilir ve Tg veya KT ölçümleri için laboratuvara yollanır.
- Tg yıkama için eşik değer kesin değildir. Tiroidi olmayan kişilerde sensitif yöntemlerle bakılıyorsa ve sonografik şüphe varlığında 1 ng/ml'yi aşan değerler serum Tg değerini de geçiyor ise şüpheli kabul edilebilir, ancak 10 ng/ml'yi geçen değerler tanı koydurucudur.
- KT yıkama MTK tespitinde tiroid nodülü veya şüpheli lenf bezini için kullanılabilir. Tiroidde MTK'yi tespit etmede sitolojiye üstün olabilir, ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Atiroidik kişiler için lenf bezinde tespit edilen KT anlamlı kabul edilmelidir.

## BÖLÜM 14 - TİROİD NODÜLLERİNDE ABLASYON TEDAVİLERİ

- Ablasyon işlemi öncesinde nodülün benign olduğu İnce İgne Aspirasyonu (FNA) ya da Kor İgne Biyopsisi (CNB) ile gösterilmelidir. AFTN, spongioform veya pür kistik nodüllerde bir benign sonuç yeterli olabilirken, diğer tüm nodüllerde en az iki kez konfirmasyon gereklidir.
- Basit aspirasyon ile tedavi edilemeyen pür kistik ya da çoğunluğu kistik benign nodüllerin birinci seçenek tedavisi Perkutan Etanol Enjeksiyonu'dur.
- Perkutan Etanol Enjeksiyonu miks solid/kistik nodüllerde ve solid nodüllerde önerilmemektedir.
- Kompresif ve/veya kozmetik semptomları olan ve cerrahi istemeyen benign tiroid nodüllü hastalarda, Termal Ablasyon(TA) tedavileri cerrahiye birinci seçenek alternatif olarak kullanılabilir.
- Asemptomatik lezyonlarda Termal Ablasyon tedavileri önerilmemektedir.
- Hastalar işlem öncesinde ablasyon tedavi seçenekleri, potansiyel etkinlikleri ve yan etkileri, tedavi alternatifleri ve tedavinin gerekliliği konusunda sözlü ve yazılı olarak dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir.
- Termal Ablasyon işlemi öncesi tiroid ve vokal kord fonksiyonları, komorbiditeler ve Termal Ablasyon tedavisine kontrendikasyonlar değerlendirilmelidir; ses kısıklığı olan, boyun ameliyatı geçirmiş veya kritik yapılara yakın nodülleri olan hastalarda laringoskopı önerilir.
- Büyük AFTN'lı hastalarda, tiroid fonksiyonlarının normalleşme olasılığı düşük olduğundan ilk seçenek tedavi olarak Termal Ablasyon önerilmemektedir, yalnızca RAI veya cerrahi istemeyen ya da tedaviye uygun olmayan hastalarda düşünülebilir.
- Perinodüler tiroid dokusu az baskılanmış olan küçük AFTN'lı genç hastalarda, tiroid fonksiyonlarının normalleşme ihtimali yüksek olduğundan Termal Ablasyon düşünülebilir.
- Termal Ablasyon tedavileri, cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiyi veya aktif izlemi reddeden düşük riskli PTMC hastalarının tedavisinde düşünülebilir.
- Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiyi veya aktif izlemi reddeden, rekürren PTC'li hastalarda Termal Ablasyon tedavileri düşünülebilir.

**FNA:** İnce igne aspirasyonu, **CNB:** Kor igne biyopsisi, **AFTN:** Otonom fonksiyone tiroid nodülü, **PEI:** Perkutan etanol enjeksiyonu, **TA:**Termal ablasyon, **PTMC:** Papiller tiroid mikrokanseri, **PTC:** Papiller tiroid kanseri

## BÖLÜM 17 - DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME

### Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesinde TEMD Önerileri

- Cerrahi sonrası TNM klasifikasyonu ve risk değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.
- Bu amaçla ameliyat raporları detaylı yazılmalı, incelenmeli ve tecrübeli pataloglar tarafından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.
- TEMD patologların endokrin spesifik çalışmasını önermektedir ve desteklemektedir.
- Risk ve rezidü değerlendirme postoperatif Tg düzeyleri, özellikle anti-Tg negatif hastalarda önemlidir.
- Tg postoperatif yaklaşık dördüncü haftada en düşük düzeylerine iner. Ancak, RAI tedavisine karar vermede kullanılacak ideal bir Tg değeri tanımlanmamıştır.
- Ülkemizde spesifik cerrahlar elinde özenle yapılan ameliyatlarda, hastaların önemli bir kısmında birinci ay Tg düzeyleri 0,5 ng/mL altında bulunabilmektedir.
- Birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kalması rezidü ve/veya yetersiz cerrahi konusunda klinisyeni uyarmalıdır.
- Postoperatif dönemde varsa bakiye dokunun büyülüüğünü ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek ve RAI tedavisine karar verebilmek amacıyla, postoperatif birinci aydan itibaren deneyimli ellerde lateral kompartmanlar ve 2-3. ayda da tüm kompartmanlar US ile değerlendirilebilir.
- Özellikle preoperatif Ti<sup>131</sup>IAB pozitif bulunduktan sonra, ikinci bir boyun US yapılmadan cerrahiye alınan, deneyimsiz merkezlerde opere edildiği düşünülen ve birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kaldığı olgularda, RAI öncesi bir US mutlaka uygulanmalıdır. Bu hastalarda postoperatif erken dönemde bakiye dokunun büyülüğü konusunda ilaç başlanmadan veya bir hafta kadar kesilerek yapılan 99mTc sintigrafisi en önemli yol göstericidir, bu amaçla 131I kullanılması önerilmez.
- Bakiye dokusu fazla ya da operasyon öncesi ve sırasında tespit edilmemiş lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, RAI tedavisinden önce gerekli cerrahi girişimler yapılmalıdır.

## BÖLÜM 17 - DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME

### RAI Tedavisi İçin TEMD Önerileri

- TEMD, ülkemizde DTK tedavisi için gereğinden sık ve yüksek dozlarda RAI kullanıldığını gözlemlemektedir.
- RAI tedavisi sadece orta ve yüksek riskli hastalara, gereken dozlarda verilmelidir.
- RAI tedavisi verilecekse, postoperatif bir ila üç ay içerisinde verilmelidir.
- rhTSH düşük riskli veya orta riskli olup, yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) bakiye doku ablasyonu veya adjuvan amaçlı RAI tedavisi verileceğinde kullanılabilir.
- Tedavi amaçlı RAI verilecek hastalarda ilaç kesilerek endojen hipotiroidi sağlanarak verilmelidir.
- Cerrahi eksizyonun yeterliliğini ve rezidü hastalığı değerlendirme amacıyla hipotiroid durumda iken, RAI tedavisi öncesi boyun US, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri yapılmalıdır.
- TEMD risk değerlendirmede ATA 2015 risk sınıflamasını benimsemektedir (Tablo 17.2).
- Düşük riskli hastalarda RAI tedavisi gerekmekz.
- Bakiye doku ablasyonu amacıyla genellikle 30 mCi RAI yeterlidir.
- Orta riskli olgularda RALEN az bakiye ablasyonu dozlarında (30 mCi), negatif prognostik risk unsurları arttıkça da daha yüksek dozlarda verilmelidir.
- Yüksek riskli olgularda mutlaka yüksek doz (>100-150 mCi) RAI verilmesi önerilir.
- 150-200 mCi dozlar seçilmelidir.
- RAI tedavisinden 5-8 gün sonra mutlaka TTVT yapılmalıdır.

**BÖLÜM 17 - DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME****TEMĐ Öneriler DTK Erken Dönem**

- RAI tedavisi alacak hastalarda, tedavi gününde TSH, Tg, anti-Tg antikor ölçümleri ve tedavi sonrası 5-8. günlerde TTV mutlaka yapılmalıdır.
- Düşük riskli cerrahi sonrası RAI verilen veya verilmeyen hastalarda TSH düzeyi 0,5-2 mU/L arasında tutmak yeterlidir.
- Ablasyon tedavisimasına rağmen düşük düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük ve orta riskli hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/L arasına tutulabilir.
- Orta riskli hastalarda risk faktörü sayısına göre özellikle ilk yıl TSH <0,1 mU/L tutulabilir.
- Yüksek riskli hastalarda, erken dönemde TSH <0,1 mU/L olmalıdır.
- Rezidü hastalık ya da nüksü değerlendirmede, RAI tedavisi sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg antikor ölçümleri, 3-6. aylarda deneyimli ellierde yapılan boyun US değerlendirme için yeterlidir.
- Orta, yüksek riskli hastalarda, 3-6. aylarda deneyimli ellierde yapılan boyun US, Tg, anti-Tg antikor ölçümlerine 9-12. aylarda rhTSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak, yapılan Tg stimülasyonu eklenmelidir. Bunlardan özellikle postablatif erken TTV'lerinde tiroid yatağı dışında pozitiflik olanlara TTV önerilir.
- Yüksek riskli seçilmiş bazı hastalarda TTV takipte birkaç kez kullanılabilir, ancak çoğu hastada takipte TTV kullanılması gerekmek ve önerilmez.
- Anti-Tg antikorları negatif olan hastalarda stimüle Tg düzeyinin <1 ng/L bulunması tam ablasyona işaret eder.
- Tg düzeylerinin >1-2 ng/mL bulunması daha ileri incelemeleri gereklidir. Stimüle Tg seviyesi >1-2 fakat ≤10 ng/mL bulunan ve TTV'de tutulum olmayan hastalar başka odak yoksa ve boyun US'de kuşkulu bulgu yoksa Tg düzeyleri ile takip edilmelidir. Bu hastalarda TSH baskılı tutulmalı ve baskılı iken ya da stimüle Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık işaretidir. Bu durumda daha ileri değerlendirmeler ve tedavi gereklidir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TTV'de tutulum olmayan hastalarda, <sup>18</sup>FDG-PET/BT lezyon lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.
- Agresif histopatolojik alt tiplerde daha düşük Tg düzeylerinde veya Tg negatif, ancak devam eden anti-Tg antikor pozitifliği olan hastalarda da <sup>18</sup>FDG-PET/BT kullanılabilir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan, TTV'de tutulum olmayan, diğer görüntüleme yöntemleri ile de odak tespit edilemeyen hastalarda, daha önce denememiş ise ve bir kereye mahsus tedavi dozunda (100 mCi) RAI uygulanması ve bu dozun ardından yapılacak TTV ile patolojik tutulumun araştırılması önerilir.
- Yüksek dozda RAI tedavisi sonrasında da tutulum olmayan, fakat rezidüel hastalık ya da nüks düşünülen hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.
- <sup>18</sup>FDG-PET/BT kötü diferansiyeli tiroid kanserlerinde ve invaziv Hurthle hücreli kanserlerde, özellikle görüntülemede hastalık bulgusu veya yüksek Tg düzeyi varsa başlangıçta evreleme amaçlı da kullanılabilir.

**BÖLÜM 17 - DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME****TEMD Önerileri Uzun Dönem Takip**

- Düşük ve orta riskli ve tam remisyonda olan grupta TSH 0,5-2 mU/L arasında tutulabilir.
- Stimüle Tg, US veya TVT bulgularına göre remisyonda olduğu tespit edilen, fakat başlangıçtaki değerlendirmeye göre yüksek riskli olduğu bilinen hastalarda TSH 5 yıl 0,1-0,5 mU/L arasında tutulmalıdır.
- RAI tedavisi sonrasında TVT, boyun US ve stimüle Tg sonuçlarına göre remisyonda olduğu belirlenen hastalarda, rutin takip sırasında TSH baskılı iken bakılan Tg düzeylerinde ya da takip boyun US'de yeni bir bulgu belirmediğçe TVT tekrarı gereklidir.
- Boyun US'de şüpheli görünümdeki lenf nodlarından biyopsi ve aspiratta Tg yıkama yapılması lenf nodu metastazlarını saptamada en değerli yöntemdir.
- Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevapтан bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir.
- Biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olan hastalarda veya LT4 tedavisi altında Tg düzeylerinde azalma meydana gelen hastalarda, tedavi cevabını tekrar değerlendirmek için rhTSH ile stimüle Tg ve TVT tekrarı gerekebilir

**BÖLÜM 17 - DTK'DA CERRAHİ SONRASI DEĞERLENDİRME****RAI Dirençli Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlarda TEMD Önerileri**

- TSH <0,1 mU/L tutulmalıdır.
- Takip ve tedavi cevabını değerlendirmede 18FDG-PET/BT dahil diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.
- RAI dirençli DTK tedavisinde, ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliğ'inde sorafenib, en az bir tıbbi onkoloji uzmanının bulunduğu altı aylık sağlık raporuna dayanarak ve tıbbi onkoloji uzmanı reçetesi ile kullanım ve geri ödeme onayı almıştır.
- Lenvatinib endikasyon dışı raporları ile nadir hastada geri ödeme ile temin edilebilmektedir.
- Ülkemizde TKİ'lerle ilgili bilgi birikimi için bu ajanların çok-merkezli çalışma protokollerini dâhilinde kullanılması önemlidir.

## BÖLÜM 18 - MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

- Hem hastaya yaklaşım hem de aile taraması gerektirmesi açısından sporadik ve herediter MTK ayrımlının yapılması ve buna göre yönlendirmelerin yapılması önemlidir (B).
- MTK tanısında USG değerli olmakla birlikte MTK için özgül bir bulgu yoktur (A).
- Tanıda TiİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir, ancak MTK tanısında duyarlılığı DTK'ler kadar yüksek değildir (B).
- MTK hastalarında KT değerli bir tümör göstergesidir ve tanıda, hastalığın yaygınlığı ve прогнозunu belirlememe ve takipte çok değerli rol oynar (B).
- TEMD her nodüler guatr vakasına rutin KT ölçümünü önermez. Ancak TiİAB şüpheli, atipik ve sonografide tipik DTK bulgusu olmayan vakalarda MTK akla gelmelidir. Bu durumda serum KT ölçümü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (C).
- Ülkemizde KT ölçümleri laboratuvarlar arasında değişiklikler gösterebileceği için, yüksek klinik şüphe ve beklenmeyen sonuçlarda ölçümün değişik bir laboratuvara tekrarlanması önerilir (C).
- TiİAB ve KT düzeyleri ile MTK tanısı almış olgulara ailedede MTK öyküsü şartı aranmaksızın mutlaka ret proto-onkogen mutasyon analizi yapılmalıdır (B).
- Ülkemizde en sık saptanan mutasyonlar ekzon 11(634) ve 14(804) olduğundan, TEMD ülkemiz için mutasyon analizinde (analizlerin güvenilir referans bir laboratuvar tarafından, tek elden ulusal bir kayıt sistemi dahilinde yapılması önemlidir) aşağıdaki sıralamayı önermektedir (B);

*TEM-A: Ailede mutasyonu bilinen kişilerde, bildirilen mutasyon için ilgili tek ekzonun çalışılması yeterlidir.*

*TEM-B: MEN2A fenotipli indeks olgular (ailede daha önce analiz yapılmamış ise);*

- 1. Basamak: Ekzon 11 negatif ise ekzon 14
- 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise 8, 10, 13, 15 ve 16. ekzonlar
- 3. Basamak: Bir ve ikinci basamak negatif ise tüm gen dizi analizi

*TEM-C: MEN 2B fenotipi olan olgular;*

- 1. Basamak: Öncellikle ekzon 16 negatif ise ekzon 15
- 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise tüm gen dizi analizi

*TEM-D: Sporadik gibi gözüklenen MTK'ler;*

- 1. Basamak: Ekzon 11, negatif ise ekzon 14
- 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise 8, 10, 13, 15 ve 16. ekzonlar
- Ret "germline" mutasyonunun saptanması durumunda, indeks olgunun birinci derece tüm akrabalarına ret mutasyon analizi yapılmalıdır ve genetik danışma verilmelidir (B).
- Herediter MTK düşünülen ve/veya ret proto-onkogen mutasyonları bulunan olgularda, MTK'ye yönelik girişim öncesi FEO ve PHP dışlanmalıdır (B).
- Preoperatif dönemde iyi bir boyun USG ile santral ve lateral kompartmanların araştırılıp, varsa patolojik lenf bezlerinin haritalanması önemlidir (B).
- Preoperatif USG'de yaygın boyun metastazı olan, fizik incelemede bölgelik ve uzak metastaz bulguları olan ve serum KT düzeyi >500 pg/mL olan tüm hastalar akciğer, karaciğer ve kemik metastazı açısından değerlendirilmelidir (C).
- Ülkemiz koşullarında erken PTx'ler dışında MTK'lerin tümüne SLND önerilir.
- Metastatik MTK nedeniyle TKI tedavisi planlanan hastaların ülkemizde belli bir milli protokol dahilinde takipleri önemlidir.

## BÖLÜM 19 - İLERİ TİROİD KANSERLERİNE YENİ İLAÇLAR

### ESMO Önerileri

- Kabozantinib, MKI ile tedaviyi takiben progresyon gösteren RAI dirençli ileri/metastatik diferansiyel tiroid kancerli erişkin hastalarda bir tedavi seçeneğidir. [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 skor: 2].
- Avrupa' da; Sorafenib, lenvatinib veya her ikisi ile MKI tedavisi almış olan ileri metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kancerlerde selperkatinib, yetişkinleri tedavi etmek için bir tedavi seçeneğidir. [IV, B; ESMO-MCBS v1.1 skor: 3; ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) skor: I-B; FDA onayladı, FDA bu endikasyonla onaylamadı].
- Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde ve  $\geq 12$  yaş üzeri adolesanlarda, RAI ye refrakter, ileri/ metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kancerlerinde daha önce MKI (sorafenib, lenvatinib veya her ikisi) alıp almadığına bakılmaksızın selperkatinib bir tedavi seçeneğidir. [V, B; ESCAT skor: I-B; FDA onayladı, EMA bu endikasyonla onaylamadı].
- Amerika Birleşik Devletleri'nde, erişkinlerde ve  $\geq 12$  yaş üzeri adolesanlarda, RAI ye refrakter ve sistemik tedavi gerektiren ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kancerlerinde pralsetinib bir tedavi seçeneğidir [V, B; ESMO- MCBS v1.1 skor: 3; ESCAT skor: I-B; FDA onayladı, EMA onaylamadı].
- Larotretinib yetişkin ve çocuklarda, cerrahiye uygun olmayan, başka etkili tedavi seçeneği olmayan metastatik NTRK füzyon pozitif solid tümörlerde bir tedavi seçeneğidir [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skor: 3; ESCAT skor: I-C].
- Entrektinib, erişkinlerde ve  $\geq 12$  yaş üzeri adolesanlarda, metastatik veya rezeke edilemeyen, standart tedavilere rağmen ilerlemiş NTRK füzyon pozitif solid tümörlerde, bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir [V, B; ESMO-MCBS v1.1 skor: 3; ESCAT skor: I-C].
- İleri/metastatik Diferansiyel tiroid kancerlerde sistemik tedavi planlanmışsa tedavinin bireyselleştirilmesi için hedefe yönelik mutasyonları inceleyen genetik test yapılabilir.

## BÖLÜM 19 - İLERİ TİROİD KANSERLERİNE YENİ İLAÇLAR

### İleri Diferansiyel ve Az Diferansiyel Tiroid Kanserinde TEMD Önerileri

- RAI dirençli ileri/metastatik diferansiyel tiroid kancerli erişkin hastalarda sorafenib lenvatinib gibi multikinaz inhibitörleri düşünülebilir.
- MKI ile tedaviyi takiben progresyon gösteren RAI dirençli ileri/metastatik diferansiyel tiroid kancerli erişkin hastalarda kabozantinib bir tedavi seçeneğidir.
- RAI ye refrakter, ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kancerlerde selperkatinib bir tedavi seçeneğidir.
- RAI ye refrakter ve sistemik tedavi gerektiren ileri/metastatik RET füzyon pozitif diferansiyel tiroid kancerlerde pralsetinib bir tedavi seçeneğidir.
- Larotretinib, cerrahiye uygun olmayan, başka etkili tedavi seçeneği olmayan metastatik NTRK füzyon pozitif tiroid tümörlerinde bir tedavi seçeneğidir.
- Entrektinib, metastatik veya rezeke edilemeyen, standart tedavilere rağmen ilerlemiş NTRK füzyon pozitif tiroid tümörlerinde, bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.
- İleri/metastatik Diferansiyel tiroid kancerlerde sistemik tedavi planlanmışsa tedavinin bireyselleştirilmesi için hedefe yönelik mutasyonları inceleyen genetik test yapılabilir.
- Yeni nesil dizileme (NGS) analizi, mümkünse tercih edilen genetik yaklaşım olmalıdır

## BÖLÜM 19 - İLERİ TİROİD KANSERLERİNE YENİ İLAÇLAR

### ESMO Önerileri

- Avrupa'da ileri RET mutant meduller tiroid kancerli erişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda, önceki kabozantinib ve/veya lenvantinib tedavisini takiben sistemik tedavi gerekiyorsa selperkatinib kullanılabilir [V; ESMO-MCBS v1.1 skore: 3; ESCAT skore: I-B; EMA uygun buldu, FDA uygun bulmadı]
- ABD'de ileri veya metastatik RET mutant meduller tiroid kancerli erişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda, sistemik tedavi gerekiyorsa selperkatinib bir seçenek olabilir [V; ESMO-MCBS v1.1 skore: 3; ESCAT skore: I-B; Bu endikasyonu FDA uygun buldu, EMA bulmadı].
- ABD'de ileri veya metastatik RET mutant meduller tiroid kancerli erişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda, sistemik tedavi gerekiyorsa pralsetinib bir seçenek olabilir [V; ESMO-MCBS v1.1 skore: 3; ESCAT skore: I-B; FDA uygun buldu, EMA uygun bulmadı].
- İleri/metastatik meduller tiroid kanserlerde sistemik tedavi planlanmışsa tedavinin bireyselleştirilmesi için RET mutasyonun hedefleyen genetik test yapılabilir. Allelik spesifik gerçek zamanlı PCR veya NGS analizi RET mutasyonunu saptamak için tercih edilen metodlardır [III, A].

## BÖLÜM 19 - İLERİ TİROİD KANSERLERİNE YENİ İLAÇLAR

### İleri Medüller Tiroid Kanserinde TEMD önerileri

- İleri RET mutant meduller tiroid kancerli hastalarda, önceki kabozantinib ve/veya lenvantinib tedavisini takiben sistemik tedavi gerekiyorsa selperkatinib kullanılabilir.
- İleri veya metastatik RET mutant meduller tiroid kancerli hastalarda, sistemik tedavi gerekiyorsa pralsetinib bir seçenek olabilir.
- İleri/metastatik meduller tiroid kanserlerde sistemik tedavi planlanmışsa tedavinin bireyselleştirilmesi için RET mutasyonun hedefleyen genetik test yapılabilir.
- Allelik spesifik gerçek zamanlı PCR veya NGS analizi, RET mutasyonunu saptamak için tercih edilen metodlardır.

## BÖLÜM 19 - İLERİ TİROİD KANSERLERİNE YENİ İLAÇLAR

### Anaplastik Tiroid Kanserlerinde TEMD Önerileri

- Dabrafenib (BRAF inhibitörü) ve trametinib (MEK inhibitörü) kombinasyonu, BRAFV600E mutasyonuna sahip ATK hastalarında etkilidir ve artık standart bakımdır.
- BRAFV600E mutasyonu olmayan Evre IVC ATK hastaları, bu hastalar için hâlâ etkili tedaviler bulunmadığından, bir klinik çalışma kapsamında tedavi edilmelidir.

## BÖLÜM 20 - TİROİD NODÜL VE KANSERLERİNE PREOPERATİF GENETİK İNCELEME

### Dünyadaki Bazı Kılavuzların Önerileri

a) Amerika Tiroid Association (ATA) kılavuzu

En son ATA kılavuzu 2015 yılında yayınlanmıştır, halen yeni tiroid nodül ve kılavuzu hazırlıkları devam etmektedir. 2015 yılında kılavuzda moleküler genetik testlerin tanışal kullanımı ile ilgili Bethesda III-IV sitoloji sonucu olan hastalar için özel önerileri olduğu gibi (Öneri 15 ve 16) aynı zamanda cerrahının genişliği ile ilgili de öneriler yer almıştır (Öneri 17,19,20).

- Öneri 15: AUS/FLUS sitoloji sonucu olan nodüllerde İIA tekrarı veya kanser risk değerlendirilmesi için kullanılabileceği önerilmiştir (Zayıf Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 16: Foliküler neoplazm/foliküler neoplazi şüphesi sitoloji sonucu olan nodüllerde, moleküler testler kanser risk değerlendirmesine katkıda bulunması için kullanılabilir (Zayıf Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 17: BRAF mutasyon testi veya (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$ ,... gibi) mutasyon paneli Bethesda V: şüpheli malign sitoloji sonucu olan nodüllerde cerrahi karar öncesi eğer kararı değiştireceği düşünülüyor ise kullanılabilir (Zayıf Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 19: Cerrahi düşünülen indetermine nodüllerde lobektomi önerisi klinik, sonografik özellik ve/veya moleküler test sonuçları ile değiştirilebilir (Güçlü Öneri, Orta düzey kanıt).
- Öneri 20: Indetermine nodüllerde moleküler testler, kanser için spesifik mutasyonlar için pozitif ise total tiroidektomi tercih edilebilir (Güçlü Öneri, Orta düzey kanıt).

b) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzu:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarından 2.2020 versiyonunda şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde izlem veya cerrahi kararını vermek, cerrahi kararı verilenlerde cerrahının genişliğini belirlemek için moleküler test yapılmasını önermektedir.

- i) Eğer klinik ve radyolojik malignansi düşündürün özellikler yoksa AUS/FLUS (Bethesda III) ve Foliküler veya Hurthle hücre neoplazmları (Bethesda IV) sitolojik tanısı olan nodüllerde tanışal moleküler testlerin düşünülmemesini önermektedir.
- ii) Eğer moleküler testler klinik ve sonografi ile birlikte malignansi riski yüzde 5 veya altında ise izlem önermektedir. (Benign nodüllerdeki kanser riski kadar veya daha az malignansi riski)
- iii) Eğer BRAF V600E mutasyonu gibi papiller tiroid kanseri düşündürün mutasyon saptanır ise papiller kanser yaklaşımı yapılmalıdır.

- iv) Anaplastik kanserler için eylem alınabilecek mutasyonlar için genetik analiz önerilmektedir.

c) Erişkinlerde tiroid hastalıkları için kesin cerrahi için Amerikan Endokrin Cerrahları Birliği kılavuzu (2020):

- Öneri 11: Tiroidektomi gereksinimi net olmayan şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde moleküler testleri önermektedir. BRAF V600E ve TERT gibi mutasyonlar durumunda ilk cerrahi genişliği hakkında karar olarak total tiroidektomi öneriken, BRAF K601E gibi mutasyonlar durumunda lobektomi önermektedir.

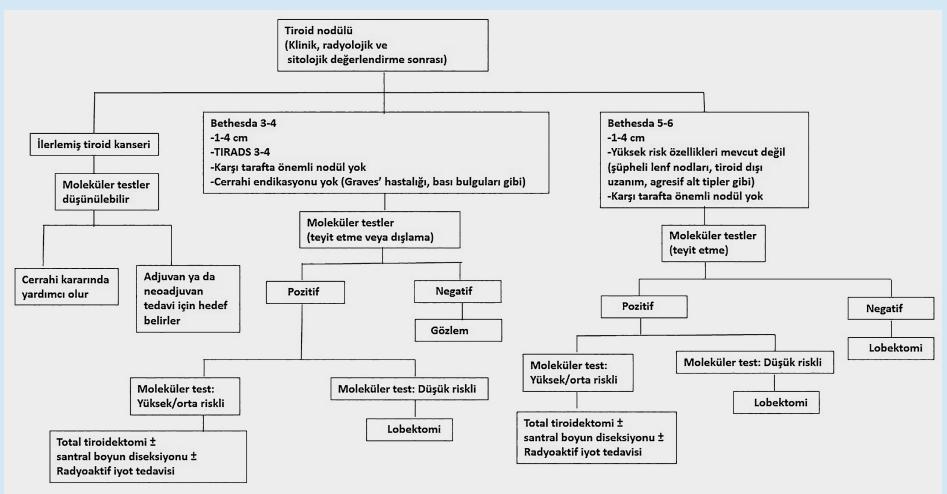
d) American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), ve Associazione Medici Endocrinologi (AME) ortak önerileri:

2016 yılındaki önerilerinde sitolojik olarak indetermine nodüllerde mutasyonel işaretleyiciler (ThyroSeq® GC) kullanılması önerilmiştir. Saptamak mümkün ise BRAF ve RET/PTC ve, muhtemelen, PAX8/PPARG ve RAS, mutasyonları saptanmalı (iyi kanıt seviye 2, Grade B).

## BÖLÜM 20 - TİROİD NODÜL VE KANSERLERİNDE PREOPERATİF GENETİK İNCELEME

### TEMD Önerileri

- Şimdilik pahalı olduklarılarından, eğer ultrasonografi ve klinik parametrelere ek bir tanışal yarar veya cerrahi genisliği hakkında yararlı olacağı düşünülmüyor ise, halihazırda mevcut bulunan ticari yöntemlerden Veracyte Afirmia Genomic Sequencing Classifier (GSC) ve CBLPath ThyroSeq v3 kullanılabilir. Bu amaçla, Şekil 20.2'deki algoritmadan faydalanaılabilir
- Tedavi yönünden bazı mutasyonların varlığı önemli olduğundan ilk olarak tiroid kanserini izleyen endokrin uzmanlarının hedefe veya mutasyonlara yönelik tedavileri, multi-kinaz inhibitörleri, immünotedavi ajanlarını ve direkt hedefe yönelik ilaçları yazabilmeleri ivedilikle Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmalıdır.
- Mutlaka tedavi planlanan hastalarda hedef mutasyonlar, füzyonlar incelenmelidir.



**Şekil 20.2.** Klinik, radyolojik ve sitolojik değerlendirme sonrası, moleküler genetik testlerin kullanımına ilişkin yaklaşım önerileri (Kaynak 21'den alınmıştır).

## BÖLÜM 21 - TİROİD HORMON DİRENCİ (BOZULMUŞ TIROİD HORMON DUYARLIĞI)

- Tiroid hormon direnci, hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtarda azalma olarak tanımlanmaktadır.Çoğu kez kalıtsal bir hastalıktır.
- Tiroid hormon reseptörü beta geninin mutasyonu, tiroid hormon duyarlılığındaki azalmanın en sık sebebidir. Tüm vakaların %85'ini oluşturur.
- THD-beta'da, yüksek serum sT4 düzeyleri ve normal/hafif yüksek TSH ile karakterizedir. Ölçüldüğü takdirde sT3, rT3 ve serum tiroglobulin seviyeleri de genellikle yüksektir.
- Tanıda karşılaşılan en önemli zorluk benzer laboratuvar bulgularını (Yüksek TSH, sT4, sT3) veren diğer nedenlerin dışlanmasıdır. Otozomal dominant kalıtım nedeniyle ailede THD-beta öyküsü varsa tanı için oldukça yardımcıdır.
- Ayrıntılı incelemelere geçilmeden önce laboratuvar interferansını dışlamak için öncelikle tercihan başka bir laboratuvara testleri ikinci bir defa belki üçüncü bir defa tekrarlamak faydalı olabilir.
- Heterofil antikor bakılması uygundur.
- Alfa-subunit/TSH molar oranı  $>3.2$  olmasının TSHoma lehine olduğu kabul edilir. Ancak bu testin yaygın olarak bulunabilir olmaması kullanımını sınırlamaktadır.
- Dinamik testler de TSHoma ayrimı için kullanılabilirler. Tiroid hormon direnci olan hastalarda T3 verilmesini takiben serum TSH baskılanır iken, TRH stimülasyon testine normal veya abartılı cevap vardır. Oysa otonom tümörlerden TSH sekresyonu bu testlere cevapsızdır.
- Tiroid hormon direnci sendromlarının kesin bir tedavisi yoktur. Fazla tiroid hormon seviyelerinin etkileri mevcut direnç nedeniyle dengelendiğinde pek çok kişi asemptomatiktir ve bunlar için tedavi gereklidir.
- Olguların yarısından fazlasında sinüzał taşikardi bulunmaktadır. Eğer taşikardi egzersiz intoleransı yaratıyorsa, selektif  $\beta$ -bloker (atenolol) tedavisi başlanmalıdır.

## BÖLÜM 22 - TİROİDİTLER

- Boyunda ani başlangıçlı ağrı, hassasiyet ve tek taraflı tiroid kitlesi akut tiroidit, nodül içine kanamalarda ve subakut tiroiditte görülebilir.
- Süpüratif tiroidit tedavisinde; öncelikle aspirasyon ve sistemik antibiyotik tedavisi, yanıt alınamayan olgularda cerrahi drenaj ve kitlenin eksizyonu düşünülmelidir.
- Subakut tiroidit klinik ve laboratuvar bulguların tipik olması nedeni ile tanı için sintigrafi ve/veya RAIU ölçümleri genellikle gerekmektedir.
- Hafif ya da iyileşmekte olan SAT olgularında NSAİİ lar ve istirahat yeterli iken birçok vakada glikokortikoid tedavisi gerekmektedir. Glikokortikoid dozu 6 haftada azaltılarak kesilmelidir.
- Doz azaltılırken ağrının şiddetlenmesi durumunda doz bir önceki değerine artırılmalı ve bu dozda en az 2 hafta devam edilerek tekrar azaltılması denenmelidir. Olguların %20 sinde glikokortikoid kesildikten sonra ağrı tekrarlamakta, nüks saptanmaktadır.
- Postpartum tiroiditte tiroid fonksiyonları genellikle tedavi gerektirmeden normale dnsede %5-10 olguda kalıcı hipotiroidi gelişebilmektedir.
- Hashimoto tiroiditi, genellikle ağrısız guatr ile kendini gösterse de tiroid bezinin atrofik olduğu vakalar mevcuttur. Atrofik formunda HLA-DR3, guatr ile seyreden formunda HLA-DR5 ilişkisi tespit edilmiştir.
- Hashimoto tiroiditi olgularında yılda yaklaşık %3-5 oranında subklinik hipotiroididen aşırı hipotiroidiye geçiş saptanmıştır. Başlangıçta TSH ve antikor seviyesi ne kadar yüksekse aşırı hipotiroidi gelişme riski o kadar fazladır.
- Riedel tiroiditi, primer olarak fibrozisle giden bir hastalıktır ve olguların çoğunda mediastinal ya da retroperitoneal fibrozis mevcuttur.
- Amiodarona bağlı hipotiroidi gelişen olgularda, amiodaronun kesilmesi gerekmektedir, standart hipotiroidi tedavisi gibi değerlendirilip yönetilmelidir.

## BÖLÜM 24 - YENİ ONKOLOJİK AJANLAR VE TİROİD DİSFONKSİYONU

- Tiroid disfonksiyonu immün kontrol noktası inhibitörleri (İKİ) ile en sık gelişen endokrin yan etkidir.
- Hipotiroidi en sık görülen yan etkidir ve İKİ tedavileri kombine kullanıldığında risk artar.
- İKİ ile vakaların az bir kısmında santral hipotiroidi gelişebilir, çoğunlukla ACTH eksikliği ile birliktedir bu nedenle gözden kaçırılmamalı ve tiroid hormonu replasmanına başlamadan önce kortizol eksikliği tedavi edilmelidir.
- Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile tiroid disfonksiyonu sıklıkla hipotiroidi şeklindeşdir.
- İKİ ve TKİ kombinasyon tedavileri ile tiroid disfonksiyon riski artar.
- İKİ veya TKİ ile tiroid disfonksiyon gelişimi anti neoplastik etkinin iyi olduğunu gösterebilmektedir.
- İKİ veya TKİ tedavisi öncesinde tiroid disfonksiyonu varlığı veya tedavi sırasında gelişimi ilaçın başlanmasına ya da devamına engel değildir.
- Tanı ve takip için tedaviye başlamadan önce ve tedavi döngüleri sırasında ya da aylık TSH ve sT4 ölçümü önerilir.
- Hafif vakalar tedavisiz izlenebilir. Tedaviye hipotiroidi aşıkar olduğunda başlanılır ve takipte kesilebilir.
- İKİ ya da TKİ'de görülen tirotoksikoz, sıklıkla tiroiditin komponenti olarak gelişir, Graves hastalığı'na (GH) bağlı tirotoksikoz çok nadirdir.
- İmmün rejenerasyon tedavileri (IRT) tiroid otoimmünitesine neden olabilir ve sıklıkla geç dönemde başlar.
- İRT ile en sık görülen tiroid disfonksiyonu GH'dır.
- Aktif tiroid göz hastalığı ve tirotoksikozun önemli bir risk oluşturacağı kardiyak hastalık varlığında, IRT kontrendikedir. IRT öncesinde bu durumların kontrol ve tedavisi gereklidir.
- Tirotoksikoz 3 aydan fazla sürerse antitiroid tedavi gereklidir. Tedavi yaklaşımı spontan GH ile benzerdir.

## BÖLÜM 25 - TİROİD DİŞİ HASTALIK SENDROMU (TDHS)

- Tiroid hastalığı klinik şüphesi olmadan, YB hastalarında TFT istenmesi gerekli görülmemektedir.
- Kritik hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan şüphelenildiğinde, tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek başına serum TSH ölçümü yetersizdir. TSH ve serbest T4'ün birlikte ölçümünü önerilir. Bazı klinisyenler, karar vermeyi hızlandırmak için ilk test sırasında total T3 ve total T4'ü de ölçer. Bununla birlikte, teşhis hala şüpheli olabilir.
- Tanıda total ve sT3 düzey düşüklüğü esastır. Hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgili olmak üzere sırası ile T4 ve TSH'de düşebilir.
- Bazı TDHS hastalarında iyileşme dönemlerinde TSH düzeyinde 20 mU/L'ye varan yükselmeler olabilir. Hipotiroidizmden şüphelenilen ve düşük serbest T4 ile TSH  $\geq 20$  mU/L olan kritik hastalar tiroid hormon replasmanı ile tedavi edilmeli ve iyileştiğten sonra yeniden değerlendirilmelidir.
- Düşük serbest T4 ve total T3'ü olan ve alta yatan bir primer tiroid bozukluğu yokmuş gibi görünen kritik hastalarda, tiroid hormonu ile tedavi edilmemesi önerilmektedir (Grade 1B).
- Koroner arter baypas grefti (CABG) uygulanan daha önce ötiroid olan hastalarda, ameliyattan hemen sonra tiroid hormonu ile tedavi edilmesi önerilmemektedir (Grade 1A).
- Hipertiroidizmden şüphelenilen kritik hastalarda (TSH genellikle  $<0,01$  ancak 0,05 mU/L kadar yüksek olabilir ve normal veya yüksek normal serum T4 ve/veya T3), TDHS 'den iyileştiğten sonra yeniden değerlendirme planıyla birlikte antitiroid ilaç tedavisi önerilebilir (Grade 2C).
- Alta yatan hastalığın düzeltmesinden sonra TFT yenilenmelidir. Ayırıcı tanıda santral hipotiroidi düşünüldüğünde diğer hipofiz hormon düzeyleri ve özellikle kortizol ile tanı desteklenebilir.

**BÖLÜM 28 - TİROİD KRİZİ (TİROİD FIRTINASI)**

- Hipertiroidi krizinden şüphe edildiğinde tedaviye ivedilikle, mümkünse yoğun bakım koşullarında başlanmalıdır.
- Hipertiroidi krizi veya kriz tehdidi taşıyan hastalarda destek tedavisi olarak yeterli sıvı, korkikosteroid, sedatif verilmeli, varsa alta yatan hastalıkla mücadele edilmelidir.
- Yüksek doz ATİ (PTU 200-400 mg, 6-8 saatte bir PO, MMI 20-25 mg, 6 saatte bir PO), ATİ verilmesinden en az 1 saat sonra 5SKI, 3-5 damla, 6 saatte bir PO veya Lugol solusyonu 4-8 damla, 6-8 saatte bir PO ve β-bloker tedavi verilmelidir.
- Selektif olmayan β-bloker (propranolol) tercih edilmelidir.

## BÖLÜM 29 - MİKSÖDEM KOMASI TANI VE TEDAVİSİ

- Miksödem koma tanısı ilk başta öykü, fizik muayene ve diğer koma nedenlerinin dışlanmasıına dayanır. Tanıdan şüphelenilen hastalarda tiroid fonksiyon testleri tanımı doğrular.
- Miksödem koması, tedaviyle bile ölüm oranı yüksek olabilen bir endokrin acil durumdur. Bu nedenle, miksoodem komasından şüpheleniliyorsa, laboratuvar onayı beklenmeden hemen tedaviye başlanmalıdır.
- Tiroid hormon tedavisi, glukokortikoid tedavisi (birlikte var olan adrenal yetmezlik olasılığı dışlanana kadar), destekleyici tedbirler ve birlikte var olan sorunların uygun yönetimi tedavinin temel bileşenleridir.
- Bu hastalarda optimal tiroid hormon tedavisi tartışmalıdır. Tek başına levoftiroksin(T4) tedavisi veya liotironin(T3) ve T4'ün birlikte verilebilir. Gastrointestinal absorpsiyon bozulabileceğiinden, T4 veya verilecek ise T3 tercihen intravenöz olarak verilmelidir.
- Başlangıçta T4'ün 200 ila 400 mcg lik yükleme dozu intravenöz olarak uygulanabilir, ardından kişinin günlük alması gereken replasman dozunun (1.6 µg/kg) %75'i ile intravenöz olarak tedaviye devam edilebilir. Daha hafif ve daha yaşlı hastalarda ve kardiyak komplikasyon (miyokard enfarktüsü, aritmi) riski taşıyanlarında doz aralığının alt sınırı tercih edilir. T3 verilecek ise; başlangıç dozu 5 ila 20 mcg, ardından sekiz saatte bir 2.5 ila 10 mcg'dır; yaşlı hastalar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlar için daha düşük dozlar seçilir. Klinik düzelleme olana ve hasta stabil olana kadar T3'e devam edilir.
- Hedeflenecek terapötik son noktalar, esas olarak, etkilenen çeşitli organ sistemleriyle ilgili klinik parametreler olmalıdır (örn: mental durum, sıcaklık, solunum fonksiyonu, kardiyovasküler durum, elektrolitler ve tiroid durumunun biyokimyasal ölçümleri gibi)
- İyileşme sağlandıktan sonra (mental durumda düzelleme, pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarda düzelleme), hasta tek başına oral T4 ile tedavi edilebilir. Kararlı durumda intravenöz dozdan oral doza geçilirken oral dozun yalnızca yüzde 75 ila 80'inin gastrointestinal sistemden emildiği akılda tutulmalıdır.
- Ülkemizde 2024 yılından itibaren intravenöz T4 preparatı bulunmaktadır. Miksödem koma tedavisinde intravenöz T4'e ulaşlamadığı durumlarda oral T4 tedavisinin de etkin bir tedavi seçeneği olduğunu gösterir vaka serileri mevcuttur. Bu vakalarda başlangıçta 300-500 mcg lik yükleme dozu ile T4 oral olarak verilmiştir.
- Miksödem koma tedavisinin bir parçası olarak adrenal yetmezlik olasılığı ortadan kaldırılınca kadar, stres dozunda glukokortikoidler verilmelidir.
- Destekleyici önlemler arasında yoğun bakım ünitesinde tedavi, gerekirse mekanik ventilasyon, elektrolitler ve glukoz dahil intravenöz sıvıların makul bir şekilde uygulanması, hipoterminin düzeltilmesi ve alta yatan herhangi bir enfeksiyonun tedavisi yer alır.

## BÖLÜM 31 - DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2022 SINIFLAMASI TEMELİNDE TİROİD TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

- Tiroid spesmenlerinin değerlendirilmesinde şu bilgiler materyali gönderen klinisyen tarafından bildirilmelidir: radyasyon (RAI, eksternal) maruziyeti, ailede tiroid kanseri öyküsü, preoperatif biyopsi tanısı, preoperatif serum belirteç bulguları, uygun ve kısa klinik öykü, yapılan işlem (operasyon) tipi.
- Tiroid materyallerinin makroskopik değerlendirmesi bu konuda uzman kuruluşlar tarafından hazırlanan rehberlere göre yapılmalıdır. İlk inceleme ve konsültasyonlar sırasında daha verimli bir değerlendirmeyi sağlamak üzere, öneklelenen lezyon ve nodüllerin lokalizasyonu, boyutu ve lezyon/nodül öneklemesinin total olup olmadığı materyale oryantasyonu sağlayabilecek şekilde, makroskopik tanımlamada yer almmalıdır.
- Foliküler organizasyonlu ve enkapsüle özellikteki folikül epitel hücresi kaynaklı tümörlerin tanısında benign (foliküler/onkositik adenom) ya da düşük riskli gruptarda (NifTP, malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri) maligniteyi ekarte edebilmek için, tümör tanısı verilmeden önce tümör kapsülü tümüyle öneklemelidir. Kuşkulu durumlarda invazyon durumu seviyeli derin kesitler ile de incelenmelidir.
- Tiroid tümörlerinin tanısı olguların çoğunda hematoksilen eozin kesitler ile verilebilir. Ancak gerekli/kuşkulu durumlarda foliküler ya da C-hücre kökeninin kanıtlanması ve metastatik tümörlerin ekarte edilmesi için; lenfovasküler invazyonun değerlendirilebilmesi için, objektif bir mitotik aktivite/proliferasyon değerlendirmesi için; moleküler yolakların aydınlatılması için ya da diğer amaçlarla immünhistokimyasal çalışma yapılabilir.
- Tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında DSÖ endokrin ve nöroendokrin tümörler (2022) sınıflaması ve burada yer alan kriterler kullanılmalıdır.
- Tiroid materyallerinin raporlanması bu konuda uzman kuruluşlar tarafından hazırlanan rehberlere göre yapılmalıdır. Tiroid tümör spesmenlerini değerlendiren patolog tarafından şu özellikler raporda mutlaka belirtilmelidir: tümör fokalitesi, lokalizasyonu, en büyük çapı, tümör tipi ve alt tipi, ekstratiroidal yayılım durumu, cerrahi sınır durumu ve en yakın sınırdan uzaklık, bölgesel lenf nodüllerinin sayısı, seviyesi ve metastaz açısından durumu.