

**SEDA ÖDEN**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2014**

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**ABLASYON TEDAVİSİ ALACAK OLAN TİROİD CA  
HASTALARINA AİT PERİFER KANLARININ İYOT-131  
UYGULAMA ÖNCESİ VE UYGULAMA SONRASI  
SİTOGENETİK OLARAK İNCELENMESİ**

**SEDA ÖDEN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. AYHAN DEVİREN**

**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ BİYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2014**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında SEDA ÖDEN tarafından hazırlanan "Ablasyon Tedavisi Alacak Olan Tiroid CA Hastalarına Ait Perifer Kanlarının İyot-131 Uygulama Öncesi Uygulama Sonrası Sitogenetik Olarak İncelenmesi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

10 / 11 / 2014

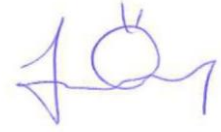
**Tez Sınav Jürisi**

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof.Dr.Ayhan DEVİREN	Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji A.D
2.Prof.Dr.SENİHA HACIHANEFİOĞLU	Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji A.D
3.Prof.Dr.MUSTAFA DEMİR	Cerrahpaşa Tıp Fak.Nükleer Tıp A.D
4.	
5.	

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Seda Öden



## İTHAF

*Çok değerli aileme...*

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabır, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım ve çok kıymetli hocam Prof. Dr. Ayhan Deviren'e,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgut Ulutin ve Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü Başkanı Prof. Dr. Seniha Hacıhanefioğlu'na,

Çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Bedii Kanmaz ve Prof. Dr. Mustafa Demir'e,

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Sitogenetik ekibine,

Yüksek lisans hayatım boyunca her an yanımda olan ve beni destekleyen arkadaşlarım Selin Coşkun, Bengisu Gökkaya, Sezen Atasoy, Melis Erdoğan, Başak Aslaneli Çakmak ve Neslihan Uzun'a

Attığım her adımda, aldığım her kararda ve yaptığım her seçimde anlayış, destek, sabır ve sonsuz sevgileriyle yanımda olan canım aileme,

Teşekkür ederim

Biyolog Seda Öden

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26007

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İXX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Tiroid Bezi.....	4
2.1.1. Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi.....	4
2.2. Tiroid Kanseri.....	6
2.2.1. Tanım ve Etiyoloji.....	6
2.2.2. Patoloji.....	10
2.2.3. Tanı ve Tedavi.....	19
2.2.4. Patogenez.....	32
2.2.5. Tiroid Kanserinin Moleküler ve Hücre Biyolojisi.....	33
2.3. Kromozom Kırıkları ve Kardeş Kromatid Değişimi.....	36
2.3.1. Kromozom Kırıkları.....	36
2.3.2. Kardeş Kromatid Değişimi.....	39
2.3.3. DNA Tamiri ve Kromozom İnstabilite Sendromları.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Gereç.....	44
3.1.1. Örnekler.....	44
3.1.2. Çözeltiler.....	45
3.1.2.1. Periferik Lenfosit Kültürü İçin Kullanılan Çözeltiler.....	45
3.1.2.2. Boyama Yöntemlerinde Kullanılan Çözeltiler.....	45

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Aletler.....	46
3.2. Yöntem.....	46
3.2.1. Perifer Kanı Lenfosit Kültürü.....	46
3.2.2. KKD için 5-BrdU Kullanılması.....	47
3.2.3. Preparatların Hazırlanması.....	47
3.2.4. GTL Bantlama.....	47
3.2.5. Kromozom Kırıklarının İncelenmesi İçin Giemsa Boyama.....	47
3.2.6. KKD Boyama Yöntemi.....	48
3.2.7. Görüntüleme.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	63
KAYNAKLAR.....	67
ETİK KURUL KARARI.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	82



## TABLULAR LİSTESİ

1. Tablo 2-1: Primer tiroid bezi tümörlerinin sınıflandırılması
2. Tablo 2-2: Minimal ve yaygın invazyon gösteren foliküler kanserin karşılaştırılması
3. Tablo 2-3: Diferensiye tiroid kanserlerinde prognozu etkileyen faktörler
4. Tablo 4-1: 20 olguya ait genel özellikler
5. Tablo 4-2: Olgulara ait konvansiyonel sitogenetik analiz sonuçları
6. Tablo 4-3: Olgulara ait kromozom başına ortalama kırık yüzdeleri
7. Tablo 4-4: Kontrol grubuna ait kromozom başına ortalama kırık yüzdeleri
8. Tablo 4-5: Olgulara ait metafaz başına ortalama KKD sayıları
9. Tablo 4-6: Kontrol grubuna ait metafaz başına ortalama KKD sayıları
10. Tablo 4-7: Kromozom kırıklarının incelenmesine ait Aspin Welch testi sonuçları
11. Tablo 4-8: KKD yöntemine ait Aspin Welch testi sonuçları

## ŞEKİLLER LİSTESİ

1. Şekil 2-1: Kromozom kırıklarının muhtemel sonuçları
2. Şekil 2-2: Hücre döngüsü aşamalarına bağlı olarak kromozom kırık çeşitleri
3. Şekil 2-3: Kromozom ve kromatid tipi gap ve kırıklar
4. Resim 4-1: Olgu 1'e ait karyotip görüntüsü
5. Resim 4-2: Olgu 20'ye ait karyotip görüntüsü
6. Resim 4-3: Olgu 8'e ait karyotip görüntüsü
7. Resim 4-4: Olgu 1'e ait kromozom kırıkları görüntüsü
8. Resim 4-5: Olgu 20'ye ait kromozom kırıkları görüntüsü
9. Resim 4-6: Olgu 8'e ait kromozom kırıkları görüntüsü
10. Resim 4-7: Olgu 1'e ait kardeş kromatid değişimi görüntüsü
11. Resim 4-8: Olgu 20'ye ait 2 farklı metafaz plağında gözlenen kardeş kromatid değişimi görüntüleri
12. Resim 4-9: Olgu 8'e ait 2 farklı metafaz plağında gözlenen kardeş kromatid değişimi görüntüleri
13. Resim 4-10: Kontrol grubundan Olgu 2'ye ait kardeş kromatid değişimi görüntüsü
14. Resim 4-11: Kontrol grubundan Olgu 8'e ait kardeş kromatid değişimi görüntüsü

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- 5-BrdU: 5-bromodeoksiuridin  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
DTK: Diferensiye tiroid kanseri  
DIT: Diiyodotirozin  
MEN IIa: Multiple Endokrin Neoplazi IIa  
MEN IIb: Multiple Endokrin Neoplazi IIb  
MIT: Monoiyodotirozin  
MTC: Medüller tiroid kanseri  
MR: Manyetik rezonans görüntüleme  
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1  
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi  
KKD: Kardeş kromatid değişimi  
RAI: Radyoaktif iyot  
RT: Radyoterapi  
T3: Triiyodotironin  
T4: Tiroksin  
TBG: Tiroksin bağlayan globulin  
TBPA: Tiroksin bağlayan prealbumin  
Tg: Tioglobulin  
TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon  
TSH: Tiroid stimüle edici hormon  
TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktörü  
TVT: Tam vücut taraması  
USG: Ultrasonografi

## ÖZET

Öden, S. (2014). Ablasyon Tedavisi Alacak Olan Tiroid CA Hastalarına Ait Perifer Kanlarının İyot-131 Uygulama Öncesi ve Uygulama Sonrası Sitogenetik Olarak İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2014.

Tiroid kanseri, endokrin sistemde meydana gelen tüm malign neoplaziler arasında en sık görülme oranına sahip kanser çeşididir. İstatistik açısından bakıldığında bütün kanserlerin %1'ini, ölümlülerin de %0.4'ünü oluşturur (1, 2, 3).

Tiroid kanserli hastaların tedavisinde cerrahi ve ablasyon gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemle tümüyle çıkarılamayan tiroid dokusunu harab etmek amacıyla yapılan ablasyon uygulaması için günümüzde radyoaktif iyotlar sıkça kullanılmaktadır. Radyoaktif iyot, özellikle iyot-131, iyonize edici radyasyona maruz kalmanın en önemli kaynaklarından biridir (4).

İyonize edici radyasyona maruz kalmanın nükleer DNA'yı direkt olarak etkileyerek tek veya çift zincir kırıklarına, hastalarda kardeş kromatid değişimi, disentrik kromozomlarda anlamlı derecede artışa ve translokasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (5,6,7,8). Bu nedenle uzun süreli radyasyona maruz kalan kişilerde kanser riski olduğu ileri sürülmüş, uzun süre iyonize edici radyasyon tedavisi alan kişilerde Akut ve Myeloid Lösemi geliştiği bildirilmiştir (9,10,11,12).

Bu bilgilerden yola çıkarak biz bu çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tiroid kanseri tanısı almış ve ablasyon tedavisi amacıyla 100 mCi I-131 uygulanacak 20 olgunun tedaviden önce ve tedaviden sonraki 15.gün, 1.ay ve 2.ay perifer kanları lenfosit kültürlerinde kardeş kromatid değişimi de dahil olmak üzere kromozom anomali ve kırıklarının sitogenetik yöntemlerle incelenmesini ve elde edilen verilerin tedavi yöntemlerine katkıda bulunmasını amaçladık.

Ablasyon tedavisi için I-131 alan hastaların perifer kanlarından elde edilen sonuçlar ışığında kromozom kırıkları ve kardeş kromatid değişimi sayılarında anlamlı derecede bir artış gözlenmedi. Konvansiyonel sitogenetik değerlendirmeler sonucu ablasyon tedavisi alan hastaların perifer kanlarında translokasyonlar açısından anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu sonuçlar tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabileceği gösterdi. Yine de literatürde daha önce bildirilen verilerle karşılaştırıldığında daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler :** Tiroid Ca, Kardeş Kromatid Değişimi, Kromozom Kırığı, İyot-131, Kromozom İnstabilitesi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26007

## ABSTRACT

Öden, S. (2014). Cytogenetic Investigation of peripheral bloods of thyroid ca patients who will under ablation treatment, before and after I-131 application. İstanbul University, Institute of Health Science, Medical Biology Department. Master Thesis. İstanbul. 2014

Thyroid cancer is the type of cancer which incidence of most common in between malign neoplasia occurring in endocrine system. Statistically it constitutes 1% of all cancers and 0.4% of deaths.

In the treatment of patients who have thyroid cancer different methods are used such as surgical and ablation. Radioactive iodines are used frequently nowadays in ablation application which is used to ruin the thyroid tissue which could not be removed completely. Radioactive iodine, especially iodine-131 is one of the most important reason for exposure to ionizing radiation.

Ionizing radiation might influence nuclear DNA directly and cause single or double strand breaks, sister chromatid exchanges, significantly increase in dicentric chromosomes and translocations. Thus it has been suggested that during the treatment and diagnosis, people who are exposed to low level ionizing radiation have risk of cancer. Individuals who receive long-term treatment of ionizing radiation have been reported in acute and chronic myeloid leukemia.

Based on these datas, in this study, our aim is to contribute to the examination and treatment methods by administrating 100 mCi of I-131 in peripheral blood lymphocyte cultures before and 15 days, 1 month and 2 months after the treatment, including sister chromatid exchange and chromosomal breaks of the cytogenetic methods to the patients who applied to the Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, for ablation application, with thyroid ca.

Based on these results that we obtained from peripheral blood of patients who have taken I-131 treatment for ablation, not significant increase have observed in sister chromatid exchanges and chromosome breaks. Conventional cytogenetic evaluations in peripheral blood of patients who received ablation therapy any significant changes was not observed in terms of translocations. These results showed that treatment can be applied safely. Nevertheless, compared with the data previously reported in the literature, we thought that more work needs to be done.

**Key Words:** Thyroid Ca, Sister Chromatide Exchange, Chromosome Breakage, Iodine-131, Chromosome Instability.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 26007

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri, endokrin sistemde meydana gelen tüm malign tümörler arasında en sık görülme oranına sahip kanser çeşididir. İstatistik açısından bakıldığında bütün kanserlerin %1'ini, ölümlülerin de %0.4'ünü oluşturur (13,14,15). Tiroid kanserleri 4 ana gruba ayrılır: papiller kanser, foliküler kanser, medüller kanser, anaplastik kanser. Papiller ve foliküler kanserler; iyi diferansiye kanserler olarak adlandırılır.

Papiller ve foliküler kanserler tiroidin hormon yapıcı foliküler hücrelerinden kaynaklanırlar ve genetik geçiş göstermezler. Radyasyona maruz kalma ile papiller kanser gelişme riski bulunurken, endemik iyot eksikliği ve buna bağlı olarak sürekli tiroid stimule edici hormon (TSH) yüksekliği foliküler kanser görülme riskini arttırmaktadır. Tüm iyi differansiye tiroid kanserleri tiroid hormonu ve tiroglobulin salgırlarlar (14).

Papiller kanserler (Ca) en iyi prognozlu tiroid kanserleridir ve %60-80 görülme oranıyla en çok 35 yaş civarı kadınlarda görülür. Papiller Ca lenfatik yayılımı kullanarak lenf metastazı yapar (14).

Papiller kanserlere göre daha kötü prognoza sahip olan foliküler kanserler ise daha geç yaşlarda genellikle kadınlarda ortaya çıkar ve %10-20 görülme oranına sahiptir. Anjiyoinvazyon yaparak hematojen yayılım gösteren foliküler kanserlerde uzak metastaz olasılığı yüksektir ve en çok akciğer ve kemik dokularında tutulum gözlenir (14).

Kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) kaynaklanan medüller tiroid Ca % 7 sıklıkla karşılaşılan ve çok sık erken lenfatik yayılım gösteren bir kanser türüdür. Sporadik, Familial, Multiple Endokrin Neoplazi IIa (MEN IIa) ve Multiple Endokrin Neoplazi IIb (MEN IIb) olmak üzere 4 varyantı vardır. Tamamı iyi differansiye tiroid kanserlerinden çok daha agresiftir (14).

**Sporadik** tip 50 yaş civarında ve %80 oranıyla en sık görülen varyanttır. **Familial** tip 45 yaşlarında ortaya çıkan ve diğer endokrin patolojilerin eşlik etmediği otozomal dominant geçiş gösteren, iyi prognozlu bir alt tiptir. **MEN IIa** aslında Sipple sendromu olarak tanınır, ancak tıp tarihi iyi incelendiğinde William sendromu denmesi gereken; feokromasitoma, paratiroid neoplaziler ile beraber seyreden bir varyanttır. **MEN IIb** en kötü prognozlu, feokromasitomaya eşlik eden mukozal nöromalar, marfanoid vücut tipi gözlenen bir tiptir (14).

Anaplastik Ca tanı anında 8 aydan az sağ kalıma sahip, genellikle 80 yaş üzerinde görülen, nadir, ama oldukça ölümcül bir kanser tipidir. En önemli klinik bulgu hızlı büyüyen kitle ve ses kısıklığı, disfaji, dispne, süperior vena kava sendromu gibi bası semptomlarıdır. Büyük ve küçük hücreli histolojik alt tipleri vardır. Büyük hücreli tip en sık görülenidir (14).

Tiroid kanserli hastaların tedavisinde cerrahi ve ablasyon gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemle tümüyle çıkarılamayan tiroid dokusunu harab etmek amacıyla yapılan ablasyon uygulaması için günümüzde radyoaktif iyotlar sıkça kullanılmaktadır (16). En sık kullanılan radyoaktif iyotlardan biri olan I-131, tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısında ve hipertiroidizm tedavisinde de kullanılan, beta parçacıkları ve gama ışınları salan, 8 günlük yarılanma ömrüne sahip bir radyoizotoptur (17). Radyoaktif iyot, özellikle iyot-131, iyonize edici radyasyona maruz kalmanın en önemli kaynaklarından biridir. İyonize edici radyasyon intrasellüler makromoleküllerle etkileşime girmek ve hücrel metabolizmayı değiştirmek suretiyle serbest radikallerin oksitlenmesinde indirekt olarak etkili olurken, nükleer DNA'yı direkt olarak etkileyerek de tek veya çift zincir kırıklarına neden olabilir (17, 18).

Daha önce yapılan çalışmalarda iyonize edici radyasyon tedavisi alan tiroid kanserli hastalardan alınan kan örneklerinde geçici lökopeni, anemi ve trombositopeni gözleendiği, yüksek dozda iyonize edici radyasyona maruz kalan kişilerde kalıcı sitopeni gözleendiği bildirilmiştir (19). Ayrıca tanı ve tedavide düşük düzeyde iyonize edici radyasyona maruz kalan kişilerde kanser riski olduğu ileri sürülmüştür ve uzun süre iyonize edici radyasyon tedavisi alan kişilerde akut ve kronik myeloid lösemi geliştiği bildirilmiştir (17, 20, 21). Yine yapılan başka çalışmalarda, iyonize edici radyasyon tedavisi alan tiroid kanserli hastalarda en sık 4. ve 8. kromozomlarda translokasyonların meydana geldiği, mikronukleus, disentrik kromozom ve kardeş kromatid değişimi sıklığının anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (18, 22, 23, 24, 25, 26).

Kromozom kırıkları, spontan olarak veya çeşitli uyarıların etkisiyle oluşan kromozom anomalileri olup, yapısal kromozom değişikliklerine neden olabilmektedir. Kromozomların kırılmasına neden olan etkenler ekzojen ve endojen faktörler olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Ekzojen faktörler; iyonize edici radyasyon başta olmak üzere fiziksel etkenler, virüsler gibi biyolojik ajanlar ve alkilleyici maddelerle klastojenlerin dahil olduğu kimyasallardır. Endojen faktörler ise DNA replikasyonu,

transkripsiyon ve rekombinasyon sırasında meydana gelen ve tamir edilemeyen hatalardır (27, 28).

Kardeş kromatid değişimi (KKD) replikasyon sırasında kardeş kromatidlerin homolog lokusları arasında meydana gelen karşılıklı yer değişimidir ve kromozom morfolojisinde değişime neden olmamaktadır. Bu değişim, fiziksel veya kimyasal etkenlerle meydana gelen DNA hasarlarının tamir edilmesi sırasında, kromozom kırıklarının oluşup tekrar biraraya gelmesiyle gerçekleşmektedir. Kromozom instabilitesinin in vitro göstergesi olarak kabul edilen KKD ultraviyole ışınlar, viral enfeksiyonlar, iyonize edici radyasyon, kemoterapötikler, sigara tiryakiliği gibi çeşitli fiziksel, biyolojik ve kimyasal faktörlerin etkisiyle artmaktadır (28, 29).

Bu yüksek lisans çalışmasında ablasyon tedavisi için Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na gelen tiroid Ca'lı hastalara tedavi öncesi, 100 mCi I-131 uygulamasını takiben, tedaviden 15 gün sonra, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 2 ay sonra olmak üzere perifer kanı lenfosit kólúrlerinde kardeş kromatid değişimi de dahil olmak üzere kromozom anomali ve kırıklarının sitogenetik yöntemlerle incelenmesini ve elde edilen verilerin tedavi yöntemlerine katkıda bulunmasını amaçlıyoruz.

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ablasyon tedavisi alan ve İyot-131 tedavisi uygulanan 20 hastadan alınan perifer kanları çalışma preparatı olarak kullanıldı. Örneklerde meydana gelen tüm kromozom değişiklikleri, spontan kromozom kırıkları ve kardeş kromatid değişimleri incelendi.

Kontrol grubu olarak tercihen sigara kullanmayan, son dönemde viral bir hastalık geçirmemiş olan 13 sağlıklı bireyden alınan perifer kanları sitogenetik yöntemlerle incelenerek kromozom kırıkları ve kardeş kromatid değişimi bakımından incelendi.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi

#### 2.1.1. Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi, boyunda hemen gırtlığın altında yerleşmiş ve elle hissedilebilen, iki ayrı lobdan oluşmuş kalkana benzeyen (tiroid Latince kalkan anlamına gelir) bir salgı bezidir ve erişkinlerde yaklaşık 15-20 gr ağırlığındadır (1, 2, 4, 5).

Tiroid dokusu yumuşak, açık kırmızı renktedir ve ince bir kapsülle sarılı, oldukça vasküler bir organdır. Süperior ve inferior tiroid arterleri tarafından beslenen tiroid bezine olan kan akım hızı 5 ml/dk'dır (3, 6, 30, 31).

Tiroid bezi embriyonda ilk gelişen endokrin bezdir. 24. günde ilkel farenks tabanında, median bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar ve yaklaşık 7. haftada tam olarak geliştiği tahmin edilmektedir (7).

Folikül epitelyum hücrelerinin boyu bezin fonksiyonel durumuna, yaş, cinsiyet, diyet, mevsim, vb gibi durumlara göre değişir. Genellikle kübik olan hücreler bez inaktifken yassı, hiperaktif iken silindirik biçim alır. Sentrik yerleşimli veya bazal membrana yakın bulunan büyük ve vesiküler nukleusa sahip epitelyum hücreleri genelde ışık mikroskobu ile seçilemeyen ince bazal membran üzerine oturmuştur. Sitoplazması ince granüler ve soluk bazofilitiktir (7).

Folikül hücreleri dışında epitelyum içinde, folliküller arası kısımlarda soluk boyanan tek ya da küçük hücre grupları seçilirler. Bu hücrelere parafoliküler hücreler (C hücresi) denir (7).

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin (T4) ve %3'ü triiyodotironin (T3)'dir. Fakat T4'ün hemen tamamı dokularda T4'ten yaklaşık 4 kat daha güçlü fakat kanda T4'den daha az süre kalan T3'e dönüştürülür. Tiroksinin oluşumu için iyodür şeklinde her yıl yaklaşık 50 mgr veya yaklaşık 1 mgr/hafta iyot alınması gerekir.

Sindirim kanalından klorürle aynı şekilde emilen oral yolla alınan iyodür böbreklerden hızla atılır, 1/5'i seçici olarak tiroid hücreleri tarafından alınır ve hormon yapımında kullanılır. Tiroid hücreleri bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi bir yeteneği vardır. Buna iyodür pompası (iyodür tutulması) denir.

TSH kontrolü altındaki bu pompa sayesinde tiroid bezinde dolaşımdan 30 kat daha fazla iyot konsantrasyonuna ulaşılabilir. Tiroglobulin follikül hücresinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından üretilip follikül lümenine salınan 335.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir glikoproteindir ve 70 tirozin amino asidi içerir. Tiroid hormon oluşumunda ilk adım iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümüdür. İyodür iyonunun oksidasyonu denenen iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümü işleminde peroksidaz enzimleri işlev görür. Peroksidaz sistemi bloke olursa hormon sentezi hızı sıfıra iner. İyodürün tiroglobulin ile bağlanmasıyla oluşan organikleşme aşamasında okside iyot direkt fakat yavaş olarak iyodinaz enziminin işleviyle tirozin aminoasidine bağlanır. Tirozin önce monoiyodotirozine (MIT), daha sonra da diiyodotirozine (DIT) iyotlanır. Bundan sonraki süreçte iyodotirozin molekülleri birbirine kenetlenir. İki DIT eşlendiğinde T4, bir DIT ve bir MIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak kolloidde 1-3 ay yeterli olacak şekilde depolanır (7). İhtiyaç halinde T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınır ve tamamına yakını taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bağlanma eğilimi en yüksek olan, hormonların 2/3'ünü bağlayan protein tiroksin bağlayan globulindir (TBG). T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10'u albumine bağlanır. %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif bölümü oluştururlar.

Hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösteren tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır (7,9).

15 günlük yarılanma ömrüne sahip T4, büyük miktarda enjekte edildiğinde uzun latent dönemi nedeniyle 1-3 güne kadar metabolizma hızı değişmez, aktivite başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içerisinde en yüksek değere ulaşır. T3'ün ise latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek aktiviteye 2-3 gün içinde ulaşır (7).

## 2.2. Tiroid Kanserleri

### 2.2.1. Tanım ve Etyoloji

Kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha fazla görülen tiroid kanserleri, klinik olarak nadir görülen kanser tipi olup, insanda görülen kanserlerin %1'den azını oluştururlar (10). Endokrin kanserler arasında en sık görülen endokrin malign lezyon olup, aynı zamanda diğer tüm endokrin kanserlere göre de en fazla ölüme neden olan kanser türüdür (11). Amerikan Kanser Derneği'nin bilgilerine göre Amerika'da her yıl 17.000 yeni olguya rastlanmakta olup, yaklaşık olarak her yıl 1300 ölüm görülmekle birlikte tedavi edilen vakalarda sağkalım oranı oldukça yüksektir. Amerika'da tanı konup tedavi sonrası hala yaşamakta olan 19.000 tiroid kanseri olgusu bildirilmiştir (12, 32).

Tiroid kanseri başka nedenlerle ölen insanların %13'ünde mikroskopik olarak bulunurken, otopsi serilerinde insidans erkeklerde %7.5, kadınlarda ise %5.1'dir (33). Çoğu ülkede tiroid kanseri yıllık insidansı erkeklerde 0.9-2.6, kadınlarda ise 2.0-5.9 arasında değişir (34). Ancak insidans değerlerinde, kadın/erkek oranında ve histolojik alt tiplerde aynı ülkede dahi bölgeye, etnik popülasyona ve yaşa göre farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar genetik, çevresel, diyet alışkanlıkları ve tıbbi uygulama farklılıklarına bağlı olabilir. Epidemiyolojik veriler iyot eksikliği olan ve olmayan bölgeler arasında farklılık göstermemektedir. Yetişkin bireylerde insidans yaşla doğru orantılı olarak artarken tanı sırasındaki ortalama yaş 45 ile 50 yaş aralığındadır (35). Pek çok ülkede tiroid kanserine bağlı mortalite kadınlarda erkeklerin 1.5-2 katıdır (36).

Tümör çocuklarda nadirdir ve en çok papiller kanser görülür. Papiller kanser 3. ve 4. dekatlarda pik yaparken foliküler kanserler, daha ileri yaşlarda görülür. Gençlerde indifferansiye kanserler daha az görülür (32, 37). Endemik guatr bölgelerinde anaplastik kanserlerin, iyod yetmezliği olan bölgelerde de foliküller kanserinin daha sık olduğunu bildiren yayınlar vardır (37).

Epidemiyolojik çalışmalar tiroid kanseri etiolojisinde rol oynayan temel risk faktörlerini şu şekilde göstermiştir:

**1.Radyasyon:** İyonize edici radyasyonun tiroid bezi üzerine karsinojenik etkileri olduğu gösterilmiştir. Genelde eksternal radyasyonun bu etkilerinin başlaması için bir eşik değeri olmamasına rağmen 200-500 rad radyasyona maruz kalan hastalarda yılda %0.5 oranında tiroid kanser riski saptanırken (32), başka bir araştırmada da 5cGy radyasyona (1cGy=1 rad) maruz kalma ile 20-25 yıl sonra tiroid kanser riskinin 3 katı arttığı saptanmıştır (38, 39). Nagasaki ve Hiroşima’da yapılan bir otopsi çalışmasında gizli kalmış tiroid kanser insidansı %17 olarak bulunmuştur (40). Radyasyona maruz kalan hastaların 40 yıl izlendiği diğer bir çalışmada tiroid kanser gelişme riski %11.7 olarak saptanmıştır (41).

**2.Genetik faktörler, aile öyküsü:** Ailesel özellik ile diferensiyel tiroid kanserleri %6 oranındadır (32). Histokompatibilite tiplerinden HLA-DR1, HLA-DR7, HLA-B7, diferensiyel tiroid kanserlerinde sık olarak tespit edilmiştir (42). Etnik ve ırksal gruplarda farklı oranda diferensiyel tiroid kanseri(DTK) insidansı mevcuttur. Çin, Hawaii ve Filipinler yüksek risk grubundadır. Hawaii’nin her yerinde diferensiyel tiroid kanser gelişme riski yüksektir. Filipinli kadınlarda 18.2/100,000, Hawaii’deki kadınlarda 10.5/100,000, Hawaii’deki çinli erkeklerde 8.8/100,000 ve Hawaii’deki erkeklerde de 5.9/100,000 oranında diferensiyel tiroid kanseri saptanmıştır(43).

Diferensiyel tiroid kanserlerinden papiller kanser ile bazı kalıtsal sendromlar arasında ilişki bulunmuştur. Kalın barsakta yüzlerce adenomatöz polip gelişimi, deride fibromlar, kistler, dermoit tümörler, kranyumda osteomalar ile karakterize bir hastalık olan ailevi adenomatöz polipozis (Gardner) sendromu ile diferensiyel tiroid kanseri arasında ilişki tespit edilmiştir (44). Carney kompleksi otozomal dominant bir sendrom olup, kardiyak kütanöz miksom, primer nodüler adrenokortikal hastalık, büyük hücreli kalsifiye sertoli hücre tümörleri, hipofizer adenoma bağlı akromegali ile karakterize bir hastalık iken bu sendromda papiller kanser görülen vakalar yayınlanmıştır (45). Cowden sendromu bir diğer otozomal dominant hastalık olup, multipl hamartomlar içeren verriköz papüller mukokütanöz lezyonlar, benign ve bazen de malign meme lezyonları, multipl gastrointestinal polipozis, overde kistler, uterus fibrosizi ve benign-malign tiroid foliküller hücre neoplazmları ile karakterizedir (46).

Papiller kanserlerde spesifik gen anomalisi henüz tam olarak bilinmemesi de bazı kromozomlarda trizomi ve monozomi gibi anomali vakaları bildirilmiştir (47,48). Yapısal ve sayısal kromozom anomalileri bazı diferensiyel tiroid kanserli hastalarda

bildirilmiştir. Kromozom 10 en sıklıkla etkilenen kromozomken 1. ve 17. kromozomlarda da anomalileri olan vakalar bildirilmiştir (49). Pierotti ve arkadaşları 10. kromozomun uzun kolunun RET ve D10S170 proto-onkogenlerin yerleştiği alanlarında kırılma noktaları tespit etmiştir (50). D10S170-RET onkogenlerin birleşmesi (RET/PTC1) dokusal tirozin fosforilasyonuna neden olur. RET/PTC1 onkogeni, papiller tiroid kanserli hastalarda %11-40 oranında rastlanmıştır (51, 52). Arap ve japon papiller kanserli hastalarda bu protoonkogene daha az rastlanmaktadır. Diferensiyel tiroid kanserli hastalarda ayrıca RET/PTC2 ve RET7/PTC3 proto-onkogenleri de tespit edilmiştir (53).

Diğer onkogenler ve tümör süpressör genler diferensiyel tiroid kanserleri için spesifik olmamasına rağmen bu hastalarda araştırılmış ve P53 tümör süpressör geninde %11-91 oranında değişen mutasyon oranları saptanmıştır(54). Ayrıca prognozu kötü yönde etkilediği rapor edilen ras C-MYS, NM23, proto-onkogenler diferensiyel tiroid kanserlerinde tarif edilmiştir(55).

**3.Önceki tiroid hastalığı:** Tiroid kanseri vakalarının beşte biri, daha önce tiroid nodülü, gut (boğazın şişmesi) ya da tiroid enflamasyonu görülen kişilerde ortaya çıkar (32).

**4.Hormonal ve reproduktif faktörler:** Deneysel çalışmalarda ışınlanan farede TSH stimülasyonunun tümör riskini arttırdığı, hipofizektomi ile riskin azaldığı gösterilmiştir (56). Tiroid kanserinin kadınlarda yüksek riskinin nedeni halen tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonal ve reproduktif faktörler sorumlu tutulurken menarş ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile bir ilişki saptanmamıştır (12).

**5.Vücut ağırlığı:** Vücut ağırlığı ve hızlı kilo almanın tiroid kanser riskini arttırdığı gösterilmiş, ancak mekanizması belirlenememiştir (57).

**6.Diyetteki iyot miktarı ve diğer çevresel faktörleri:** Çevresel faktörler, diyet ve tiroid kanserleri arasında ilişkiyi gösteren bir çok çalışma vardır. Çoğu araştırmacı Avrupada diyetle iyod eklenmesinin papiller kanser sayısını arttırırken, foliküller ve anaplastik tiroid kanser insidansında azalmaya neden olduğuna inanır (58). Diğer taraftan da bazı araştırmacılar deniz ürünleri ile beslenen kadınlarda tiroid kanser

riskinin arttığını bulmuşlardır. Norveç’de balık yağı, balık karaciğeri, balıklı sandviç ve balık ürünleri tüketenlerde tiroid kanser riski yüksek bulunmuştur (59). Selenyum seviyeleri papiller kanserli hastaların %84’de düşük saptanmıştır. Kemirgen hayvanlarda yapılan çalışmada tiyoürea deriveleri, fenobarbital, polyciklik hidrokarbonlar, 2-acetylaminofluorene, dichlorobenzidine, nitrosaminler, 4,4’-diaminodiphenylmethane, 3-aminol,2.4.-triazole, 2,4-diaminoanisole sülfat, tiroid kanserine neden olduğu tespit edilmiştir (60, 61). Diğer taraftan heksaklorobenzen, klorfenol ve kreosot gibi endüstriyel maddelerin ve volkanik lavların insanlarda tiroid kanseri yaptığını rapor eden yayınlar da vardır(61).

Tiroid kanserlerinin büyük kısmında herhangi bir etyolojik faktör saptanmaz iken, etyolojide açıkça gösterilmiş tek faktör çocuklukta boyun bölgesine radyasyon maruziyetidir. Tiroid kanseri ve radyasyon arasındaki ilişki ilk olarak Duff ve Fitzgerald tarafından 1956’da tanımlanmıştır (12). Çocukluk çağında boyun bölgesine alınan eksternal radyasyonun papiller tiroid kanseri riskini artırdığı daha sonra yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (12). Çocuklarda tiroid bezi radyasyona çok duyarlıdır. Radyasyona maruz kalmış tiroid bezi radyokarsinogenez için uygun modeldir. Radyasyona maruz kalma ile tanı arasındaki dönem en az 5 yıldır. Risk, radyasyona maruz kalımdan sonra 5 ile 30 yıl arasında yüksektir; 30. yıldan sonra risk düşme eğilimi göstermekle birlikte normale oranla yüksek kalır (62).

Genetik faktörler etkili olmakla birlikte henüz herhangi bir sorumlu gen ortaya konamamıştır. 35 yaş altı kadınlarda daha sık görülen Pendred ve Gardner sendromu, kemotektoma, ailevi adenomatöz polipozis gibi genetik hastalıklarda tiroid kanser riskinin 100 kat arttığı gösterilmiştir (12). Tiroid kanserli hastaların %3’ünde aile öyküsü vardır. İnkomplet otozomal dominant kalıtılan gen nedeniyle genelde ailenin 2 üyesi etkilenir, 3. bireyde ise benign tiroid hastalığı oluşur (56). Tiroid kanserinin kadınlarda yüksek riskinin nedeni halen tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonal ve reproduktif faktörler sorumlu tutulurken menarş ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile bir ilişki saptanmamıştır (12).

İyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatrın ülkemizdeki kadar yaygın olduğu İsviçre ve Paraguay’da profilaktik iyodinizasyon ile foliküler ve anaplastik kanser insidansı azalmış, ancak papiller kanser insidansı artmıştır. Bunun mekanizması halen bilinmemektedir (63). İyot fazlalığı ile tiroid kanser ilişkisi Norveçli balıkçıların evde sıkça deniz ürünleri tüketen eşlerinde net olarak ortaya konmuştur. Deniz ürünleri

kısıtlanması ile tiroid kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir. Diyet ile alınan iyot miktarındaki artış, papiller tiroid kanseri ve tiroidit insidansını da arttırmıştır (64). Papiller tiroid kanserinde çeşitli derecelerde lenfositik infiltrasyon birlikteliği bulunabilir. Çalışmalar tiroid kanseri ile birlikte görülen kronik tiroidit olgularında prognozun kısmen daha iyi olabileceğini göstermiştir (12).

### 2.2.2. Patoloji

Tiroid bezinin tümörleri, tiroidin foliküler hücrelerinden (foliküler ve papiller kanserler) ve kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden kaynak alırlar. Tiroid primer kanserlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tasnifinden modifiye edilmiş olan sınıflandırması Tablo 2-1’de özetlenmiştir (65).

#### 1-Papiller Kanserler:

Tüm tiroid kanserlerinin %80’ini oluşturan papiller kanserler tiroid maligniteleri içinde en sık görülenidir. Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımlamasına göre; “papiller ve foliküler yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de (buzlu cam görüntüsü, geniş, berrak, derin girintiler ve psödoinklüzyonlar nedeniyle düzensiz sınırlı) olduğu, foliküler hücre differansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür” (66). Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir ve vasküler/kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir. Her yaş grubunda görülebilirken 5-15 yaş arası dışında kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat fazladır (67). Hastaların büyük kısmı boyunda ağrısız kitle şikayeti ile başvurular. Bazen ilk belirti lenf nodu metastazı olabilir ve bu hastalarda aynı taraftaki tiroid lobunda primer gizli (okült) tümör odağı mevcuttur.

Daha önce iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde gelişen tiroid kanserleri büyük çoğunluğu oluştururlar. Lokal olarak büyüme (tiroid dokusu, tiroid çevre yumuşak doku) ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimi gösteren, makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlı, beyazkahverengi renkli olup kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyon nedeniyle kumlu görünümde olabilen papiller kanserler oldukça yavaş seyirli olup on yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %85’e yakındır (66, 68). Mayo Klinik’te yapılan araştırmada, uzun dönem takiplerde kansere bağlı ölüm oranı %6.5 olarak bildirilmiştir (67). Tedaviden sonra rezidüel tiroid dokusunda, boyunda yumuşak dokuda veya servikal lenf nodlarında lokal nüks

görülebilmektedir ancak uzak metastaz sıklıkla değildir (%9-14) (69). Mikroskopik olarak gerçek papilla tek ya da çok sıralı küboidal veya alçak silindirik epitel ile döşeli santral, fibrovasküler septadan oluşur (70). İçinde kanama alanları, yoğun sklerotik stromada kalsifikasyon veya ossifikasyon alanları bulunan foliküller sıklıkla görülür ve genelde içlerinde kolloid bulunur. Hyalin fibröz, papiller kanserlerin %89'unda izlenirken, foliküler kanserlerin sadece %18'inde mevcuttur (71). Birden fazla çekirdekli histiyositler tanıda önemlidir (72). Psömmoma cisimcikleri, olguların %50'sinde görülürler ve papiller kanser için patognomiktir (73). Hücrelerin nükleusu geniş, oval ve buzlu cam görünümünde, membranı belirgin, nükleolusu küçük, belirgin ve periferik yerleşimlidir (74). Sitoplazmanın nükleus içine doğru ilerleyerek paket şeklinde görüntü vermesi nükleer psödoinklüzyonlara neden olur (75).



**Tablo 2-1: Primer tiroid bezi tümörlerinin sınıflandırılması (65)**

<p><b>Tiroidin foliküler ya da metaplastik epitelinden kaynaklanan tümörler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Foliküler adenom ( Hurthle hücreli adenom dahil )</li> <li>2. Foliküler karsinom ( Hurthle hücreli karsinom dahil ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimal invazif</li> <li>- Geniş invazif</li> <li>- Oksifilik hücre tipi</li> <li>- Berrak hücreli varyant</li> </ul> </li> <li>3. Papiller karsinom <ul style="list-style-type: none"> <li>- Papiller mikrokarsinom</li> <li>- Enkapsüle varyant</li> <li>- Foliküler varyant</li> <li>- Diffüz sklerozan varyant</li> <li>- Oksifilik hücre tipi</li> <li>- Tall cell varyant</li> </ul> </li> <li>4. Az diferansiye karsinom ( insuler karsinom dahil )</li> <li>5. Anaplastik (indiferansiye) ve skuamöz hücreli karsinom (karsinosarkom dahil)</li> <li>6. Kolumnar hücreli karsinom</li> <li>7. Mukoepidermoid karsinom</li> <li>8. Sklerozan mukoepidermoid karsinom</li> <li>9. Müsinöz karsinom</li> </ol> <p><b>C hücre diferansiyasyonu gösteren tümörler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meduller karsinom</li> </ol> <p><b>Foliküler ve C hücre hücre diferansiyasyonunun her ikisinin de görüldüğü tümörler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kollizyon tümörü: foliküler/papiller ve meduller karsinom</li> <li>2. Miks foliküler-parafoliküler karsinom (diferansiye tiroid karsinomu, ara tip)</li> </ol> <p><b>Timik ya da brankial poş diferansiyasyonu gösteren tümörler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ektopik timoma</li> <li>2. Timus benzeri element içeren iğsi (fusiform) epitelyal tümör (SETTLE)</li> <li>3. Timus benzeri element içeren karsinom (CASTLE), intratiroidal timik karsinom</li> </ol> <p><b>Lenfoid hücrelerden kaynaklanan tümörler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Malign lenfoma</li> <li>2. Plazmasitom</li> </ol> <p><b>İntratiroidal paratiroid tümörleri:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paratiroid adenomu</li> <li>2. Paratiroid karsinomu</li> </ol> <p><b>Mesenkimal ve diğer tümörler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Soliter fibröz tümör, düz kas tümörü, periferik sinir kılıfı tümörü, anjiyosarkom gibi benign ve malign tümörler</li> <li>2. Paraganglioma</li> <li>3. Teratom</li> </ol>
---

**Papiller Kanser Varyantları:**

1. Papiller mikrokarsinom: WHO tarafından tümör çapı <1 cm olarak kabul edilir ve lenf nodu, uzak metastaz nadiren görülse de prognoz mükemmeldir (67). Rassel ve arkadaşları, bir çalışmada 90 hastalık seride, tanı konulduğu anda bazı hastalarda lenf nodu metastazı olsa dahi 17.3 yıllık takipte hastalarda herhangi bir problem bildirmemişlerdir (76).

2. Enkapsüle varyant: Çevre tiroid parankiminden iyi sınırlı bir kapsülle ayrılmış olup vasküler ya da lenf nodu invazyonu nadir görülen tümörlerdir ve tüm papiller kanserlerin %4-14'ünü oluşturur. Hastalar daha genç yaşta ve prognoz daha iyidir (77).

3. Foliküler varyant: Psommoma cisimcikleri ve skleroz görülebilen kanserlerin tamamını folikül yapıları oluşturur ve olguların çoğu infiltratiftir. Prognoz klasik tip ile aynıdır (77).

4. Diffüz sklerozan varyant: Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık gözlenir ve papiller tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur. Genellikle bilateral tiroid bezi içerisine yayılım gösteren fibrozisin yaygın olduğu tümörlerde her iki tiroid lob da etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır (77). Serumda Anti-thymocyte globulin (ATG) ve Anti-M antikorları pozitifdir, bu nedenlere tiroidit ile karışabilir (78). Klasik tip ile karşılaştırıldığında lenf nodu ve uzak metastaz daha sık görüldüğünden daha agresif olarak rapor edilmiştir (79).

5. Oksifilik (Hürthle hücreli) varyant: Papiller tiroid kanserlerinin %2'sinde hücre yapısı Hürthle hücreli foliküler tiroid kanserine benzer şekilde oksifiliktir. Tümör hücrelerinde mitokondri sayısı fazladır. Ailesel olma eğilimi olan oksifilik varyantın tanısı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir (77).

6. Tall cell varyant: Geniş eozinofilik sitoplazmalı yüksek prizmatik tümör hücrelerinin %30-70'inden fazlasının, boyunun eninden 2 kat fazla olduğu varyanttır ve ortalama görülme yaşı 55'tir. Hücreleri I-131'i daha az konsantre ederlerken tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha siktir. Mortalite hızı alışılmış papiller tiroid kanserine göre iki-üç kat daha fazladır (77).

7. Prizmatik (Silindirik) hücreli varyant: Belirgin hücre çekirdeği farklılaşması gösteren yüksek prizmatik hücrelerden oluşur. Genellikle kötü prognoza sahiptir (77).

8. Diffüz foliküler varyant: Genellikle gençlerde nadir görülen, klasik formdan daha agresif seyir gösteren ve tiroidin tamamını nodül olmaksızın yaygın olarak tutan bir varyanttır. Lenf nodu ve uzak metastaz klasik tipe göre daha olasıdır (74).

9. Warthin tümör benzeri varyant: Mikroskopik görüntü tükrük bezlerindeki Warthin tümörüne benzeyen nadir görülen bir tiptir. Prognoz klasik tipten ayırdır (74).

## **2-Foliküler Kanser:**

Lenf yoluyla metastazları sık olmasa da kan yoluyla uzak metastaz yapabilen foliküler kanserler, papiller kanserlerden sonra en sık görülen tiroid kanserleridir (%10-20) ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Endemik guatr bölgelerinde insidansı yüksek olan foliküler kanserlerin kadın/erkek oranı 1: 2.5-4'dir. Nadiren daha önceden varolan bir foliküler adenomdan da kaynaklanabilirken dishormonogenezis, radyasyon öyküsü, Cowden hastalığı meydana gelme olasılığını arttıran faktörler arasındadır (74,80). İlk klinik belirti boyunda kitle olabileceği gibi %10'unda uzak metastazlara bağlı bulgular da görülebilir (81). Foliküler kanserler makroskopik olarak iyi sınırlı ya da infiltratif olabilirler fakat iyi sınırlı lezyonları adenomlardan makroskopik olarak ayırt etmek zordur. Kanama ve kistik dejenerasyon görülebilen, genel olarak kapsülle çevrili, solid, etli yapıda ve beyaz-açık kahve renkli olan tümörler birbirine çok yakın foliküler yapıların oluşturduğu trabeküler veya solid şeritler şeklindedir. Hücrelerde küboidal veya alçak silindirik tip ve koyu ya da soluk boyanan, nukleolusu belirsiz nukleus yapısı gözlenirken, sitoplazma eozinofilik, oksidofilik veya berrak görünümde olabilir. Genelde mitoz görülmez. Foliküler kanser 2 kategoride incelenir (Tablo 2).

1. Minimal invazyon gösteren tip: En sık 47-50 yaşlarında rastlanan bu tipte tümör, adenomları saran kapsülden daha kalın bir kapsülle sarılıdır. Lokal nüks ve uzak metastaz nadir olan tipte kapsüler veya vasküler invazyon sadece histolojik incelemede görülebilir. Uzun dönemde mortalite oranı %3-5 civarında olup prognozu iyidir.

2. Yaygın invazyon gösteren tip: Ortalama 53-59 yaşlarında görülen tip sıklıkla kapsülle çevrili olmayan düzensiz yapıdadır ve yaygın vasküler veya çevre tiroid dokusu infiltrasyonu görülür. Lokal nüks ve uzak metastaz kapsüllü tipe göre çok daha sıktır. Kliniği daha agresiftir ve uzun dönem takipte mortalite oranı %30-50 arasındadır (74).

### **3-Hürthle Hücreli Varyantı:**

Bazı foliküler tümörlerde bir alanda hürthle hücreleri bulunabilir veya bazı hücreleri hürthle hücre özelliklerini gösterebilir. Ancak hürthle hücreli kanser denebilmesi için hücrelerin %75'inden fazlasının bu karakterde olması gerekir. Nadir de olsa multifokal veya multisentrik olabilirken çoğunluğu soliterdir ve mitokondriden zengin hücreler içerir. İçerdiği kolloid kalsifiye olabilir ve psommoma cisimciklerini taklit edebilir (74). Klasik foliküler kanser ile karşılaştırıldığında radyoaktif iyot tutulumu daha azdır ve lokal nüks, lenf nodu metastazı, tiroid dışına yayılım daha sıktır ve agresif seyirlidir. (80).

Diğer varyantlar arasında hyalinizan trabeküler, taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli varyantlar mevcuttur. Mikroskopik görüntü olarak farklılık gösterebilir de klinik seyir ve biyolojik davranış açısından klasik tipten farklı değildir. Ancak anaplastik kanserden ayrımı zor olan insüler tipte ise prognoz çok kötüdür (74).

### **4-Anaplastik Kanserler:**

Anaplastik kanser tanısı sitolojik polimorfizm ve histolojik dediferansiyasyonun görülmesi ile konur. Çoğu tümörde geniş nekroz alanları mevcuttur; eğer hemorajik nekroz mevcut ise hemanjiyoendotelyoma göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı anaplastik kanserlerde çoğunlukla foliküler tipte olan diferansiye alanlar görülür, bu da diferansiye kanserden anaplastik kansere geçiş olduğunu gösterir. Histopatolojik incelemede anaplastik tümörlerde morfolojik olarak sarkoma benzeyen alanlarda anaplastik hücreler, iğsi (fusiform) hücreler ve dev hücreler izlenir. Kanser ve sarkomlara benzeyen bu tümörler nadir görülürler (81).

**Tablo 2-2: Minimal ve yaygın invazyon gösteren foliküler kanserin karşılaştırılması (81).**

	<b>Minimal İnvaziv (Kapsüllü)</b>	<b>Yaygın İnvaziv</b>
<b>Yaş</b>	Daha genç (47-50)	Daha yaşlı (53-59)
<b>Lokal Nüks</b>	Nadir	Sık
<b>Bölgesel Lenf Yayılmı</b>	Nadir (%3-4)	Daha sık (%13-24)
<b>Uzak Metastaz</b>	Nadir (%2-14). Hastalığın geç döneminde akciğer ve kemik metastazı.	Sık (%29-60) akciğer, kemik, beyin ve karaciğer
<b>Tanı Kriterleri</b>	Tamamı kapsülle çevrili, makroskopik invazyon yok. İnvazyon sadece histolojik incelemede belirlenir.	Makroskopik olarak tiroid dokusu invaze. Etrafını tamamen çevreleyen kapsül yok.
<b>Prognoz</b>	Uzun dönem takipte mortalite %3-5.	Uzun dönem takipte mortalite %30-50. Prognoz daha kötü.

### **5-Medüller Kanserler:**

Karakteristik olarak tümör infiltrasyon gösteren poligonal ya da iğsi (fusiform) hücrelerin birikiminden oluşan medüller tiroid kanserinin histopatolojik özellikleri çok değişkendir. Medüller kanserlerin yaklaşık yarısında stromada amiloid birikimleri saptanır. Papiller, dev hücreli, skuamöz diferansiyasyon veya klasik karsinoid patern gibi çok sayıda tümör alt tipi mevcuttur. Bazen mukus yapımı ve melanin pigmentasyonu gözlemlenir. Medüller kanserlerin, papiller veya foliküler kanserlerin tipik özelliklerini göstermeyen solid tümörlerden ayırıcı tanısının yapılabilmesi için immünohistokimya tavsiye edilmektedir. Tiroid paragangliomu, hyalinizan trabeküler adenom ve metastatik nöroendokrin tümörler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (81).

Tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturan medüller tiroid kanseri (MTC) neoendokrin özellik gösteren parafoliküler hücrelerden (C-hücrelerden) gelişir. MTC MEN'nin bir komponenti olabildiği gibi çoğu vakada sporadiktir (32). Mortalitesi anaplastik kanser ile diferensiyasyon kanserler arasındadır. 5 yıllık yaşam lenf nodu metastazı olup olmamasına göre %25 - %85 arasında değişmektedir. Mikroskopik olarak histolojik olarak sporadik ve ailevi vakaları farklı olan MTC diğer nöroendokrin tümörlere benzer. Genellikle 50 yaş üzerinde görülen sporadik vakalar tek odaklı olma eğiliminde iken sıklıkla gençlerde görülen ailevi vakaların çoğu multifokal ve bilateral

olma eğilimindedir (32). Otozomal dominant geçiş gösteren ailevi MTC, MEN IIA ve IIB sendromlarında bulunur. MEN IIA medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve primer hiperparatiroidizmden oluşurken MEN IIB'de feokromastoma, mukozal nöromatosiz, intestinal ganglion nöromatozisi, marfonoid yapı, iskelet deformiteleri ve MTC den oluşur. Sporadik vakaların %15 den fazlası gerçekte ailevi olabilir. Bununla beraber sporadik vakalarda bilateral veya C hücre hiperplazisi gözlenmez (32).

MEN IIA'lı hastalar, MEN IIB veya sporadik MTC'li hastalara göre daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir (82). Tiroidektomi esnasında servikal lenf nodu metastazı %50-75 oranındadır. Nodal metastazı olan hastalarda 5 yıllık yaşam %50 iken lenf nodu yayılımı olmayanlarda %85'dir (32). Metastaz olduğunda prognoz kötüdür ve lenfatik yayılım esas olmasına rağmen kan yolu ile akciğer ve karaciğere yayılım olur.

#### **6-Lenfoma:**

Tiroid kanserlerinin %1'ini oluşturan lenfoma, primer olarak tiroid bezinde nadirdir. Lenfoma çoğunlukla intermediat evre non-hodgkin lenfomadır (83). Hastalarda çoğunlukla asemptomatik tiroid genişlemesi vardır. Kronik otoimmün stimülasyonun lenfoma gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (32).

Sekonder tiroid lenfomaları daha sıktır. Sistemik lenfomalı hastaların %15'inde tiroid bezi tutulumu vardır. 5 yıllık yaşam primer tiroid lenfomalı hastalarda tiroide sınırlı ise %75-80 oranında iken, tiroid dışında yapılmış ise %35-40 ve bütün vücuda yayılmış ise %5'tir (32).

Foliküler orjinli papiller ve foliküler tiroid kanserleri ile parafoliküler orijinli medüller tiroid kanserlerinde en önemli ayırıcı immünohistokimyasal göstergeler sırasıyla papiller ve foliküler kanserlerin %95'inde mevcut olan tiroglobulin ve kalsitonindir. Az diferansiye tiroid kanserlerinde, daha iyi diferansiye olanlara göre daha az tiroglobulin bulunur. Anaplastik kanserler genellikle tiroglobulin için immünonegatif sonuç verir. Papiller kanserlerin çoğunluğunda sitokeratin tip 19 pozitifdir, ancak diğer tiroid tümörleri de sitokeratin tip 19 içerir. Anaplastik kanserlerin %75'inde düşük moleküler ağırlıklı ve geniş spektrumlu keratinler bulunur. Tiroid kanserlerinde sıklıkla vimentin de tespit edilir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) foliküler ve papiller kanserlerde negatif, medüller kanserde ve tiroide metastaz yapan tümörlerde pozitifdir. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) papiller kanserlerin %96'sında, foliküler kanserlerin %100'ünde, oksifilik kanserlerin %20'sinde ve

medüller kanserlerin %90'ında pozitifdirken, anaplastik kanserler TTF-1 için daima immünonegatiftir. Medüller kanserlerin %95'inde kalsitonin pozitifdir; ayrıca somatostatin, gastrin salgılayıcı peptid, ACTH ve diğer proopiomelanokortin peptidler, nörotensin, substans P, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), katekolaminler ve serotonin de medüller kanserde bulunabilir. Nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin, kromogranin A ve B, sekretogranin II gibi nöroendokrin göstergeler tipik olarak medüller kanserde pozitifdir (12).

### 2.2.3. Tanı ve Tedavi

Diferansiye tiroid kanserlerinin preoperatif tanısında anamnez ve fizik muayene ile birlikte çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır.

#### 1. Anamnez ve Fizik Muayene:

Diferansiye tiroid kanseri hastalarının büyük kısmında tiroid bezinde nodül mevcuttur. Tiroid nodüllerindeki kanser riski, nodülün büyüklüğü ve hastanın yaşı ile ilişkilidir. Soliter nodülü olan 20 yaşından genç ve 60 yaşından büyük hastalarda risk daha yüksektir. Bilinen en önemli risk faktörü boyun bölgesine alınan radyasyondur. En büyük risk gama veya x ışınlarına maruz kalma ile oluşur. Kanser oluşma riski maruz kalınan doz ile doğru, yaş ile ters orantılıdır. Çocukları daha fazla etkiler (74). Anamnezde erkek hasta, radyoterapi öyküsü olan, ailede tiroid kanseri öyküsü, TSH supresyonuna yanıt vermeyen nodüler tiroid hastalığı varlığı, Gardner sendromu, ailevi polipozis koli, Carney kompleksi, Cowden hastalığı, son zamanlarda hızlı büyüme gösteren nodül bulunan, 20 yaştan genç ve 60 yaştan ileri kişilerde tespit edilen nodüler guatr varlığında tiroid kanseri daha ciddi olarak düşünülmelidir (74).

Fizik muayenede, tiroid kanserini belirleyebilecek bazı özellikler saptanabilir. Servikal lenfadenopati varlığı, tiroid kitlesinin boyutu, kıvamı, çevre organlara fiksasyonu muayene ile tespit edilebilir. Malign lezyonlar genelde sert ve fiske olur. Ayrıca vokal kord fonksiyon bozukluğuna bağlı ses kısıklığı ve solunum sıkıntısı olabilir (74).

Soliter nodüller, sintigrafide “soğuk” nodül, fiske ve servikal lenfadenopati ile birlikte bulunan tiroid nodülleri yüksek risklidir. Nodüler guatrlı bir hastada uzun süre büyümeden sebat eden bir nodülde birden hızlı bir büyüme saptanması ve ses kısıklığı eşlik etmesi ciddi malignite belirtisidir (74).

#### 2. Ultrasonografi (USG):

USG, kistik ve solid yapıları ayırt etme yeteneği çok yüksek bir yöntemdir. Tiroid patolojisi şüphesinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. USG ile boyutu 3 mm kadar olan palpe edilemeyen nodüller bile saptanabilir. USG ile genel olarak



nodüllerin ve dokunun eko yapısı, çevre dokularla ilişkisi, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon, halo belirtisi, sınır düzeni ve boyunda patolojik lenf nodlarının varlığı incelenir. Lezyonlar solid, kistik veya miks karakterde olabilir. Doku ile aynı ekoya sahip olanlar izoekoik, yüksek olanlar hiperekoik, düşük olanlar hipoekoik olarak isimlendirilir. Nodülleri çevreleyen düşük ekolu bölgenin varlığı “halo belirtisi” dir. Genellikle benign lezyonlarda izlenirse de ayırt edici bir bulgu değildir. Sonografik olarak malign özellikte bir tiroid nodülü; hipoekoik (%63) ve izoekoik (%26), kalsifikasyon ve sınır düzensizliği gösteren, çevre dokulara invazyon sonucu çevre yağ planlarının silinmesi gibi özellikler gösterir. Ayrıca servikal lenfadenopatiler de saptanabilir. Foliküler kanserlerde çevre dokuya invazyon papiller kanserden daha fazladır. Ayrıca nodül kanlanması hakkında da bilgi edinilebilir. Malign nodüllerde genelde hem santral, hem de periferik kanlanma artışı izlenir (74).

### 3. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi için genelde üç radyonüklid kullanılır. Bunlar Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131 dir. I-131 beta partikül ışınması, yüksek enerjisi ve uzun yarı ömrü nedeniyle günümüzde rutin görüntüleme için kullanılmamaktadır. Ektopik tiroid dokusunun araştırılması için öncelikle I-123 tercih edilir. Ancak I-123 çok pahalıdır. I-131 ise yüksek enerjili ve uzun yarı ömürlü olması sayesinde 24 ya da 48 saatte hedef/zemin aktiviteli görüntüler elde edilebilmesi sayesinde özellikle I-123’ün bulunmadığı durumlarda ektopik tiroid dokusu ve substernal guatr araştırmasında tercih edilir.

Yalnız sintigrafi ile tiroid kanseri tanısı konamaz, bunun için ilave tetkiklere ihtiyaç vardır. Sadece tiroid nodülleri radyoaktif maddeyi uptake paternine göre sintigrafik olarak değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise dedekte edilebilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar.

Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid nodül, foliküler adenom, tiroid kisti ve tiroid kanseri akla gelir. Yapılan pek çok çalışmada tiroid sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ile %8’inin malign olduğu, hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının ise düşük olup %1’in altında olduğu bildirilmektedir (84).

Diğer sintigrafik yöntemlerden de kısaca bahsetmek gerekirse; Tl-201 malign nodüllerde daha fazla tutulur. I-131 sintigrafisi ile tespit edilemeyen lezyon Tl-201 ile saptanabilir . Tc-99m MIBI özellikle metastaz taramada kullanılır. İndiferansiye tiroid kanser tespitinde Ga-67 ve Tc-99m DMSA-V kullanılmaktadır (74).

#### **4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Tiroid parankiminde fazla iyot bulunduğu için kontrastlı çekimlerde çevre dokudan daha hiperdens görülür. Tiroid içi lezyonlar ise hipodens görülür. Genellikle mediastinel/servikal lenf nodu tespitinde, lezyonun çevre dokulara invazyonunu göstermede, trakea ve komşu vasküler yapılara bası olup/olmadığını, lezyonların sınırlarının tespitinde, evrelemede, retrosternal uzanımı göstermede kullanılır (74).

#### **5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)**

MR'ın diferansiye tiroid kanserini tespit etmede yeri BT ile benzerdir. T1 ve T2 kesitlerde kanser açısından spesifik bir görüntü elde edilemez. MR daha çok diğer yöntemlerle gösterilen lezyonun çevre dokular ile olan ilişkisini yansıtmak için kullanılır. Tümör ile kas arasında tespit edilen kontrast, invazyonu belirtir ve bu kaslar hiperintens olarak görülür. Ayrıca postoperatif rezidü, nüks tümör ve fibrozis ayırımında etkin olabilir (74).

#### **6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Benign ve malign tiroid nodüllerinin preoperatif ayırıcı tanısında sensitivite, spesifisite ve doğruluğu yüksek oranda olan en iyi yöntemdir (85). Esas hedef tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. İİAB ile 3 sonuç elde edilebilir: benign yayma, malign yayma ve şüpheli bulgular. Yöntemin sensitivitesi %68 ile %98 (ortalama %83), spesifisitesi %72 ile %100 (ortalama %92) arasında değişmektedir (84).

Tiroid kanserinde mortalite için risk faktörlerini belirlemek, hastaya uygulanacak tedavi yöntemini saptamak tedavi ve takip açısından oldukça önemlidir.

Yapılan çalışmalarda diferansiye tiroid kanserleri için prognostik önemi olan bazı faktörler tespit edilmiştir (Tablo 2-3).

**Tablo 2-3: Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler (86)**

	Yüksek Risk Gösteren Faktörler	Düşük Risk Gösteren Faktörler
Hasta Değişkenleri		
	Yaş < 15 ya da > 45	Yaş 15-45 yaş arası
	Erkek cinsiyet	Kadın Cinsiyet
	Aile öyküsü pozitif	Aile öyküsü yok
Tümör Değişkenleri		
	Tümör çapı > 4cm	Tümör çapı < 4cm
	Bilateral hastalık	Tek taraflı hastalık
	Ekstratiroidal yayılım pozitif	Ekstratiroidal yayılım yok
	Vasküler invazyon pozitif	Vasküler invazyon yok
	Servikal/mediastinel lenf nodu (+)	Lenf nodu metastazı yok
	Bazı tümör alt tipleri: Hurtle hücreli, tall cell, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan, insüler varyantlar	Kapsüllü papiller kanser, papiller mikrokarsinom, kistik papiller kanser
	Belirgin nükleer a tipi, tümör nekrozu ve vasküler invazyon (histolojik derece)	Nükleer a tipi, tümör nekrozu ve vasküler invazyon yok
	Radyoiyot konsantrasyonu kötü tümörler	Radyoiyotu iyi konsantre eden tümörler
	Uzak metastaz pozitif	Uzak metastaz yok

## **Tiroid Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri**

DTK'nin primer tedavisinde kullanılan yöntemler tartışılmaya devam etmektedir. Tedavide ana prensip; düşük riskli kanserlerde agresif tedaviden, nüks ve mortalite riski yüksek hastalarda eksik tedaviden kaçınmaktır. Tedavi yönteminin iyi seçilmesi, nüks ve mortalitenin minimale indirilmesi açısından önemlidir (87). Yapılan çok sayıdaki çalışmalar incelendiğinde; tiroid kanserinden ölüm ya da rekürrens riski taşıyan hastalara total ya da totale yakın tiroidektomi ve sonrasında I-131 ablasyon ve L-tiroksin tedavisi uygulanmaktadır (88). Standart tedavi seçenekleri: Cerrahi, I-131 ablasyon, L-tiroksin ile TSH supresyonu, eksternal radyoterapi ve deneme aşamasındaki bazı tedavi seçeneklerini içerir.

### **1. Cerrahi Tedavi:**

Cerrahi yöntem, tiroid kanserlerinin tedavisinde ilk basamak olarak seçilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılan cerrahi yöntemin seçimini, cerrahın deneyimi yanında hastanın yaşı, cinsiyeti ve tümörün özellikleri (tümör büyüklüğü, kapsül dışına taşma, metastaz varlığı vb.) belirler.

### **2. Radyoaktif I-131 Ablasyon Tedavisi:**

#### **2.1. Radyoaktif I-131'in fiziksel özellikleri:**

I-131 nükleer santrallerde uranyumun fisyonu sırasında veya tellürün nötronlarla bombardımanı sonucunda elde edilir. Yarı ömrü 8 gündür. Beta bozunması ile Xenon-131'e parçalanır. Bozunması sırasında ortaya çıkan beta partiküllerinin minimum enerjisi 69 kiloelektrovolt (keV), ortalama enerjisi 190 keV, maksimum enerjisi 606 keV'dir. 364 keV enerjiye sahip gama emisyonu bu bozunma sırasında ortaya çıkan, görüntülemeye kullanılan ve çevreyi etkileyen esas radyasyondur (89).

#### **2.2. Radyoaktif I-131'in hücreye alınması:**

Tiroid hücre membranından I-131'in transportunun sodyum transportuna bağlı olduğu bilinmektedir. Çalışmalar Na-K-ATPaz'ın iyon geçişini sağladığı bir Na-I

kotransport sisteminin varlığını göstermiştir. Bu sistemde membranda yerleşik olan transporter, Na'a bağlı I'un membrandan geçişini sağlar. Yapılan bir çalışmada, iyodid transportunun elektrojenik ve tamamıyla Na bağımlı olduğunu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise transport molekülünün bir I taşımak için 2 Na'un taşıyıcı moleküle bağlanması gerektiği ve Na-I kotransport aktivitesinin TSH ile ilişkili FTRL-5 hücrelerinin bazolateral membranında bulunan bu molekülün aktivasyonu için TSH'a ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iyotun hücreden lümene alınmasının tamamen TSH etkisi altında olduğu ve çok kısa sürede gerçekleştiği bildirilmiştir (89).

### **2.3. Radyoaktif I-131 radyobiyojik özellikleri:**

Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı radyoiodun tiroid bezine olan affinitesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca I-131'in gama enerjisi sayesinde görüntüleme de sağlanabilmektedir. Fiziksel yarılanma ömrünün 8 gün olması nedeniyle tiroid dokusunda ve kanserli dokuda uzun bir süre etki gösterebilir. İnce barsağın üst kısımlarından absorbe olur. Kapsül ve solüsyon formları vardır. Ancak havaya radyasyon yayımı daha az olduğundan günümüzde kapsül formu daha çok tercih edilir (89). I-131'in beta partikülleri doku içerisinde 0.08- 2.3 mm (ortalama 1 mm) arasında ilerleyebilirler. Genel olarak bütün beta partikülleri doku içerisinde ilerlerken mikrometre başına ortalama 0.2 keV düzeyinde enerji transfer ederler. Bu düzey alfa partikülleri ve Auger elektronları ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Ancak doku içerisinde milimetreyi geçen ilerleme mesafesine sahip olduklarından birçok hücreyi etkileyebilmektedirler. I-131 tedavisi temel olarak sitotoksik etki yoluyla işlev görür. Hücrelerin öldürülebilmesi için çok sayıda beta partikülüne ihtiyaç vardır. Bunun en önemli sebebi partikül başına transfer edilen enerjinin hücrenin öldürülebilmesi için çok düşük düzeyde kalmasıdır. Bunun için doz mümkün olduğunca yüksek tutulmalıdır. Hücrelerin çok sayıda beta partikülü ile karşı karşıya kalmalarını sağlayan yine kendileridir. Bir tümör kitlesi çok sayıda hücreden oluşmaktadır ve hücreler ortamdaki yakaladıkları I-131'in beta partikülleri ile birbirlerini etkilerler. Dolayısıyla bir hücre birçok hücreden gelen beta partikülünün enerjisine maruz kalarak hem ölür hem de kendisinden saçılan beta partikülleri ile diğerlerinin ölümüne katkıda bulunur. Bu olaya çapraz ateş etkisi denir. Çapraz ateş etkisi, beta partikülleri ile tedavinin temel ilkesidir.

Bu bilgiler ışığında beta partikülleri ile tedavide başarısızlığın başlıca nedenleri;

ortadan kaldırılması düşünölen kitlenin radyoaktif maddeyi yeterince konsantr edememesi, hedef dokunun beta partikölünün maksimum menzilin iki katından büyük olması, kitle heterojenliği nedeniyle kitleyi oluşturan hücrelerin çapraz ateşten homojen etkilenmemeleri ve böylece kitlenin varlığını devam ettirecek canlı hücrelerin kalması sayılabilir. Tümör hücrelerinin ikiye bölünme hızı çok yüksekse ortamdaki radyoaktif madde konsantrasyonu azalırken yeni hücreler ortaya çıkacak ve kitlenin varlığını devam ettireceklerdir (90).

#### **2.4. Radyasyonun oluşturduğu moleköler etkiler:**

Radyasyon temel etkisini DNA üzerinde gösterir. DNA'da oluşabilecek hasarlar tek zincir kopması, baz hasarı, DNA-protein çapraz bağlantısı olabilir. Bu hasarlar radyasyonun direk iyonize edici etkisi ya da serbest radikaller aracılığı ile olabilir (90).

#### **2.5. Ablasyon tedavisinin önemi ve gerekliliği:**

Radyoaktif I-131 tedavisi, tiroid kanseri tanısı almış hastalarda operasyon sonrası kalan rezidü dokunun ablasyonu (ablasyon tedavisi) veya tiroid loju içinde ve uzak bölgelerdeki kanser metastazlarını (I-131 metastaz tedavisi) hedef dokuda I-131 tutulumu sağlanarak tedavi etmek amacıyla uygulanır (91).

Diferansiye tiroid kanseri hastalarında cerrahi tedavi sonrası tedavi şekli klinisyene göre değişebilmektedir. Bir kısmı hasta takibinin kolay olması açasından tüm hastalara ablasyon tedavisi uygulanırken, bir kısım klinisyen ise tümörün agresifliği ve yayınlığını göz önüne alarak seçilmiş hastalara bu tedaviyi uygulatmaktadır. Ancak her iki grup ablasyon tedavisinin nüks ve mortalite açasından yararlı olduğu konusunda hemfikirler (92). Retrospektif uzun dönem çalışmalarla ablasyon sonrası nüks ve mortalite oranlarında düzelme olduğu ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada 802 hastanın 30 yıllık takibi sonunda 1.5 cm'den büyük, multifokal, kapsöl/lenf invazyonu olan tümörlerde, ablasyon tedavisinden sonra nüksün %16, sadece T4 tedavisi alanlarda ise %38 olduğunu, mortalitenin ise sırayla %3 ve %8 olduğu belirtilmiştir (93). Buna karşılık Mayo Klinik'te yapılan ve aynı evreleme ile seçilen 1542 hastalık bir çalışmada; nüks oranı ablasyon tedavisi verilen grupta %16.6 iken sadece T4 tedavisi verilen grupta ise %19.1, mortalite oranı ise sırayla %5.9 ve %7.8 olarak bulunmuştur.

İki çalışma arasındaki fark bu çalışmadaki cerrahi genişliğinin, ilk çalışmadaki hastalardan daha fazla olmasına bağlanmıştır (94). 1500 hasta ile yapılan retrospektif diğer bir çalışmada sadece cerrahi tedavi almış hastalar ile cerrahi ablasyon tedavisi almış hastalar karşılaştırılmış, ablasyon alanlarda nüks ve mortalite oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (95). Saman ve arkadaşları 1599 hastayı 43 yıl boyunca takip etmişler. Yaşam süresinin arttırılmasında ablasyon tedavisinin en kuvvetli prognostik belirleyici olduğunu göstermişlerdir (35).

Rezidü dokunun miktarı, ablasyon başarısını etkileyebilmektedir. USG yardımıyla ölçülen rezidü ağırlığı 2 gr'ın altında ise küçük, 2 gr'dan fazla ise büyük rezidü olarak kabul edilmektedir (96). Maxon ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada küçük rezidü dokuda ablasyon başarısı %94 iken büyük rezidü dokuda %68 olarak bulunmuştur (97). I-131 ablasyon tedavisi ile tiroidektomi sonrası kalan normal tiroid dokusunun yok edilmesi planlanır. I-131 kalan dokuda olabilecek mikroskobik odakları da yok eder; çünkü kanser hücreleri komşu normal tiroid hücreler tarafından alınan I-131'in yaymış olduğu radyasyonla ışınlanır. Rezidü dokuda I-131 tutulumu kanser hücresinden belirgin olarak daha fazladır. Bu sebeple rezidü doku fazla miktarda ise lokal/uzak metastazlarının istenen düzeyde görüntülenebilmesini engeller. Dolayısıyla bu dokunun tamamen yok edilmesi, hastada olabilecek metastatik odakların I-131 tutulumunu arttırarak tüm vücut taramaların (TVT) sensitivitesini yükseltir (98). Bunun yanında takip sırasında rekürrens için çok önemli bir gösterge olan serum tiroglobülin(Tg) ölçümlerinin sensitivite ve spesifisitesini arttırır. Çünkü Tg proteini tümör dokusu tarafından üretilebildiği gibi normal tiroid dokusu tarafından da üretilebilir. Başarılı ablasyon yapılan hastalarda rezidü dokusu kalmadığı bilindiğinden Tg yüksekliği nüks veya metastaz açısından daha anlamlı hale gelir (96).

Rezidü dokusunun fazla olması I-131 TVT'de servikal ve akciğer metastazlarının görüntülenmesini de engeller. Nüks/metastatik tümör odağı tarafından yüksek oranda I-131'in tutulabilmesi için serum TSH düzeylerinin yüksek olması gerekir. Rezidü doku büyük olursa istenen TSH düzeyine erişilemeyebilir. Retrospektif pek çok çalışmada ablasyon tedavisinin rekürrens ve mortalite oranını ciddi şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak düşük riskli grupta ablasyonun belirgin bir yarar sağladığı gösterilememiştir. Bu nedenle ablasyon tedavisi, uzak metastazı olduğu bilinen, tümör boyutundan bağımsız belirgin ekstratiroidal yayılımı olan, tümör çapı 4 cm'den büyük olan (diğer yüksek risk faktörleri var olmasa bile) hastalarda önerilmektedir. 1-4 cm

boyutunda tiroide sınırlı tümörde ise lenf nodu metastazı varsa veya diğer risk faktörleri (yaş, tümör boyutu, lenf nodu varlığı kombinasyonu ya da tek başına histolojik tip) gibi indetermine ve yüksek risk faktörleri bulunan bazı seçilmiş hastalarda da önerilmektedir. Tümör boyutu 1 cm'den küçük, tek odaklı ve diğer yüksek risk faktörleri yoksa önerilmemektedir. Tüm odakları 1 cm'den küçük olan multifokal tümörlerde, diğer risk faktörleri de yoksa yine ablasyon öncelikli olarak önerilmez (99).

Ablasyon tedavisinde verilecek doz da tartışmalı bir konudur. Yeterli ablasyonu sağlayacak doz miktarını belirlemek için pek çok çalışma yapılmış, ancak henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Total tiroidektomi sonrası ablasyon için verilecek aktivite miktarının 300-500 Gy absorpsiyon dozu vermesi gerektiği bildirilmektedir. 85 hastada yapılan bir çalışmada 300 Gy absorblanmış doz verilen hastalarda ablasyon başarısı %84 olarak bulunmuştur (100). Verilecek dozun hesaplanmasında kantifikasyon ve sabit doz olmak üzere 2 farklı yöntem kullanılır. Kantifikasyon yönteminde kalan rezidü dokunun gram cinsinden ağırlığı, efektif yarı ömür ve iyot uptake gibi değerlerin hesaplanması gerekir. Zaman alıcı ve maliyeti arttırıcı bir yöntem olduğu için günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sabit doz yönteminin ise uygulanması kolaydır.

Optimal ablasyonu sağlayacak doz miktarını belirlemek amacıyla pekçok çalışma yapılmıştır. Verilen doz miktarı, tiroid dokusunun absorbe ettiği doz değeri ile orantılıdır. Bu nedenle ablasyon başarısı, aslında absorbe edilen doza bağlıdır. Bu absorbe edilen doz değeri de rezidü doku miktarı, hasta hazırlığı, serum TSH değeri ve tiroid hücrelerinin yüksek TSH etkisine maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Fix standart doz uygulamasında verilecek doz miktarı 30 mCi (1100 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) arasında değişir (101). Pilli ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lenf nodu metastazı olmayan tiroid kanser hastaları 2 gruba ayrılarak, bu gruplara 50 mCi ve 100 mCi doz verilerek, ablasyon başarısı açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiş (102).

Bununla birlikte 3 ayrı prospektif çalışmada 30 mCi ile yeterli ablasyon sağlandığı gösterilmiştir (103, 104, 105). Bir çalışmada hastalara sadece 25 mCi verilerek ablasyon başarısı %81.6 olarak hesaplanmıştır (106). Bir diğer çalışmada ise 63 hasta iki gruba ayrılarak 30 mCi (1073 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) doz verilerek, ablasyon başarıları sırasıyla %81 ve %84 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu çalışmada ablasyondan 3-4 ay sonra ablasyon başarısının değerlendirildiği ve Tg için sınır değerinin yüksek tutulduğu dikkate alınmalıdır (5 mg/l) (107).



Yapılan bir çalışmada 50 mCi vererek ablete edilen hastalarda 30 mCi'den daha iyi ablasyon başarısı elde edilmiştir (108). Bir başka çalışmada 41 vaka takdimi, 12 prospektif çalışma ve 6 randomize çalışma derlenerek yapılan meta analiz sonucunda ablasyon başarısının 30 mCi (1110 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) doz verilen hastalarda benzer olduğu gösterilmiştir (109).

### **3. TSH Supresyon Tedavisi:**

Diferansiye tiroid kanser hücresinin hücre membranında TSH reseptörü eksprese olur ve TSH'a yanıt olarak Tg üretimi ve hücre büyümesi artar. T4 preparatı kullanılarak TSH süprese edilir ve rekürrens riski böylelikle azaltılmaya çalışılır (99).

### **4. Radyoyot il DTK Metastazları Tedavisi:**

#### **4.1. Lokal ve Bölgesel Rekürrenslerin Tedavisi:**

Boyunda tiroid lobunda, çevreleyen yumuşak dokularda ve bölgesel lenf nodlarında rekürrens görülebilir. Bunlar olumsuz prognoz taşırlar ve mortaliteye neden olabilirler. Rekürren kanserin I-131 TVT ile saptanması ve iyodu tutuyor olması prognozu olumlu yönde etkileyen bir durumdur. Tüm tespit edilen rekürrensler mümkünse cerrahi olarak çıkarılmalı ardından terapötik dozda I-131 ile tedavi edilmelidir.

Ablasyon ve metastaz tedavisinde I-131 tedavi dozunun ayarlanması:

Bunun için üç ayrı metod vardır:

a- Ampirik sabit doz: En yaygın kullanılan ve en basit metoddur. Rezidü veya metastatik lezyonun I-131 tutma yüzdesine bakmadan doz ayarlanır. Lenf nodu metastazları için 100-175 mCi, yetersiz çıkarılmış tümör varlığında 150-200mCi, uzak metastaz varlığında 200mCi I-131 dozu uygulanır.

b- Kantitatif tümör I-131 dozunun hesaplanması metodu: Her ünite I-131 uygulaması ile lezyona taşınan radyasyon miktarını tahmin etmek için kullanılan bir metoddur. Kanser

dokusuna 85 Gy'den daha fazla doz veren aktivite miktarının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (110).

c- Kemik iliği, kan ve tüm vücut doz hesaplaması ile belirlenen üst limitte doz uygulaması: Kemik iliğinde maksimum 200cGy doz taşımak için hesaplanan dozun uygulanmasıdır (111).

#### **4.2. Uzak metastazların tedavisi:**

a) Cerrahi tedavi: Akciğerde tek makronodüler lezyonu olanlar, aynı lobda birden fazla lezyonu olanlar (özellikle I-131 tutmuyorsa) opere edilir. Kemik metastazlarının I- 131 tutması sınırlıdır bu nedenle palyatif (patolojik kırıkların önlenmesi ve vertebral kord basısının önlenmesi amacıyla) veya küratif amaçlı cerrahi uygulanır. Beyin metastazları nadir görülür, genellikle I-131 tutarlar ama mümkünse nörolojik semptomların varlığından ötürü cerrahi olarak çıkarılmaları gereklidir.

b) RAI tedavisi: Uzak metastazlı hastalarda terapödik dozda I-131 tedavisine hastaların %35-45'inde iyi cevap alınır. Uzak metastazlarda, özellikle diffüz mikronodüler akciğer tutulumunda terapödik dozda I-131 tedavisi uygulanır. Erişkin hastalarda tedavi dozu 200mCi olup 6-9 ayda tekrarlanabilir. I-131 tedavisine papiller kanserler, foliküler kanserlerden daha iyi yanıt verirler (111).

#### **Radyoaktif İyot Tedavisinin Komplikasyonları:**

I-131'in oral yoldan verilmesi ile akut herhangi bir yan etki görülmez. Bazı hastalarda bulantı-kusma ve birkaç gün sürebilen tiroid lojunda rahatsızlık hissi olabilir. Yine bazen geçici submandibuler veya parotis sialadeniti ile karşılaşılabilir. Yüksek doz I 131 tedavisi sonrası ise geçici kemik iliği supresyonu olabilir. Bu etki özellikle kemik metastazı varlığında ortaya çıkar.

Uzun süreli yan etkilerinin başında ise pulmoner fibrozis ve lösemi gelir. Pulmoner fibrozis, I-131 verildikten yıllar sonra bile gelişebilir ve bu yan etki radyosensitif olan akciğer metastazlarına ve iyodun kümülatif dozuna bağlıdır. Pulmoner fibrozis gelişme olasılığı verilen kümülatif doz 300-400 mCi'ye ulaştığında

artmaktadır. Genç hastalarda ise akciğer metastazlarının progresyon hızı yavaş olduğundan verilen radyoaktif iyot tedavilerinin zaman araları uzun olduğundan kümülatif doz ihmal edilebilir (92). Lösemi oluşma olasılığı da yine kümülatif doza bağlıdır. Brincker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radyoaktif iyot tedavisi verilen hastalarda lösemi insidansı %2 olarak bulunmuştur. Lösemi gelişen hastalarda verilen kümülatif dozun genelde 400 mCi'den fazla olduğu saptanmıştır (112).

İnfertilite, abortus ve major konjenital anamolilerde artış lehine elde bulgu yoktur. Kadın hastalar tedavi sırasında hamile olmamalı ve tedaviden 6 ay-1 yıl sonrasında gebelik planlanmalıdır (92).

Bir çalışmada, radyoaktif iyot tedavisinden sonra iyi diferansiye tiroid kanserlerinde %2-3 oranında anaplastik kansere dönüşme olduğu saptanmıştır (113). Ancak henüz bu bulguyu destekleyen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

## **6. Radyoterapi:**

Bölgesel adjuvan eksternal radyoterapinin kullanımı, diferansiye tiroid kanserlerinde hala tartışmalı bir konudur. Cerrahi tedavi sonrasında lokal-bölgesel rekürrensi önlemek için verilebileceği belirtilmektedir (114). Eksternal radyoterapi (RT); lokal ileri evre ve tamamı çıkarılamayan tümörlerde etkisi geçici tedavi amacıyla kullanımının dışında nadiren kullanılır. Lokal ileri hastalıkta, 60 yaş civarında ve ekstratiroidal yayılımı olan fakat belirgin bir kalıntısı olmayan hastalarda tekrarlama olmayan dönemi uzattığı ve hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (99). Primer tümör tedavisinde ise eksternal RT'nin, 45 yaş üstü, cerrahi anında belirgin ekstratiroidal yayılımı olan, mikroskopik rezidüel hastalığı olma olasılığı yüksek olan, geniş rezidü tümörü olan, ancak cerrahi ve I-131 tedavisinden fayda görmeyecek hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (99).

## **7. Kemoterapi:**

Diğer tüm tedavilerin başarısız olduğu durumlarda bleomisin ve özellikle doksorubicin ile %20 - 30 oranında kısa süreli remisyon oranları bildirilmiştir. Sadece semptomatik ve ilerleyici hastalık durumlarında kullanılmalıdır (111).

### **8. Retinoik asit tedavisi:**

Metastaz yapmış rekürren tiroid kanserlerinin %30'unda zaman içerisinde dediferansiyasyon görülür. Dediferansiyasyon, tiroid kanseri hücrelerinde iyot tutulumundan sorumlu NIS proteininin ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu azalmanın klinik etkisi olarak ise hücrelerin iyot tutma yeteneklerini kaybetmesi ve radyoaktif iyot tedavisinden fayda sağlanamaması söz konusu olabilir. Diğer bir durum ise TSH reseptörlerde izlenen azalmadır. Bu azalmaya bağlı olarak tiroksin tedavisinde istenen başarı sağlanamaz. Retinoik asitten beklenen, hücrelerde rediferansiyasyon yapmasıdır. Rediferansiyasyon başarılı olursa hem radyoaktif iyot tedavisi hem de tiroksin tedavisi başarılı olacaktır.

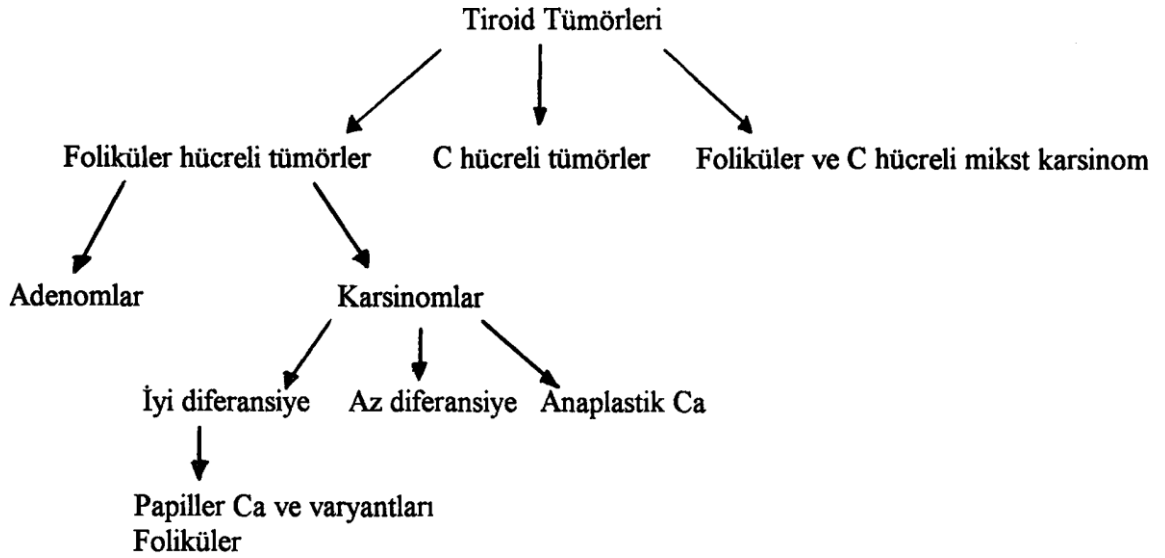
### **9. Uzun Dönem Takip:**

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda total/totale yakın tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisi sonrası uzun dönem takipte esas hedef olası bir tekrarlama karşı hastanın izlenmesidir. Düşük riskli hastalarda daha az agresif yönetim stratejileri kullanmak daha güvenilir ve etkilidir. Yüksek riskli hastalar ise daha agresif takip edilirler, çünkü hastalığın tekrar olasılığının erken saptanması uygun ve etkili bir tedavi için bir fırsattır. Uzun dönem takibin ikinci önemli hedefi ise tiroksin monitorizasyonu ile replasman tedavisi takibidir (99).

#### 2.2.4. Patogenez

Histolojik olarak birbirinden bağ dokusu ile ayrılan bir takım folikül yapılarından meydana gelen tiroid bezi, trakeanın her iki tarafına yerleşmiş iki lob ve bağlayıcı bir kısımdan oluşan 25 gr ağırlığında bir bezdir. Tek katlı kübik epitel ile çevrili bu yapılarda makromoleküler bir protein olan tiroglobulini içeren kolloid madde bulunmaktadır. Tiroid bezinden salgılanan ve tirozin kalıntılarının iyodinasyonu sonucu oluşan tiroksin (T4) ve triiyodotronin (T3) hormonları genel metabolik aktivitenin denetiminden sorumludurlar. Tiroglobulindeki bu hormonlar, periferik dokularda, T4'ün deiyodinasyonu ile de T3 oluşmaktadır. Tiroid bezinin büyümesi, gelişmesi, tiroid hormonlarının sentezi ve salınımı hipofizden salgılanan ve hipotalamus kaynaklı bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından denetlenen tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından düzenlenmektedir. Tiroksinin kan düzeyinin artması sonucunda geriye doğru inhibisyon yolu ile, hormonun sentezi düzenlenir. Tiroksinin düzeyinin artması, hipotalamus düzeyinde TRH düzeyini baskılamakta veya daha kısa bir yol kullanılarak doğrudan hipofizden TRH'ya olan duyarlılığını azaltabilmektedir (32).

Tiroid kanseri diğer kanser türlerine göre daha az görülen ve büyük ölçüde coğrafik yerleşime bağlı olarak gelişen bir kanser türüdür (50). Bening adenomalardan az differansiye kanserlere kadar geniş bir spektrum içinde dağılım gösterir. Malign tiroid tümörlerinin büyük bir çoğunluğu foliküler hücrelerden kaynaklanır. Epitelyal tiroid tümörleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:



Foliküler hücrelerden kaynaklanan farklı tiplerdeki tiroid tümörlerinin etiyolojileri, morfolojileri, ilerleme mekanizmaları ve metastatik yayılımları farklıdır. Foliküler kanserler daha çok besinsel iyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde, papillar kanserler ise daha ziyade iyot fazlalığının bulunduğu bölgelerde görülmektedir (28). Her iki tip tiroid kanserinin oluşumu da radyasyonla ilişkilidir. Ayrıca radyasyon benign tiroid adenomaların oluşumunda ve papillar veya foliküler kanserlerin az diferansiye kanserlere dönüşümünde de etkilidir (115).

Tiroid kanseri oluşumunda iki majör faktör rol oynar: tiroid bezinde büyümenin uyarılması ve mutajenler. Başlıca mutajenler radyasyon ve kimyasal karsinojenlerdir. Büyümenin uyarılması ise ya iyot eksikliğine ya da tiroid hormon sentez basamaklarından biri ile etkileşen ilaç veya kimyasallara bağlı olarak TSH salınımının artmasıyla olur. (115).

### 2.2.5. Tiroid Kanserinin Moleküler Ve Hücre Biyolojisi

Tümör oluşumunda protoonkogenler ve tümör baskılayıcı olarak adlandırılan antionkogenler olmak üzere iki tür hedef gen vardır. Çok çeşitli faktörlerin yol açtığı mutasyonların birikimi sonucu hücrede üç tip etki görülür: Gen ürünü protein aşırı miktarda sentezlenir, veya gen ürününün fonksiyonu değişir, ya da gen ürünü tamamen inaktive olur. Mutasyonların birikimiyle protoonkogenler aktive olurken tümör

baskılayıcı genler inaktive olurlar (116). Tiroid tümörü oluşumu çeşitli protoonkogenleri, tümör baskılayıcı genleri ve büyüme faktörlerini içerir (115).

Tiroid Tümörlerine Aktive Olmuş Protoonkogenler:

TSH, foliküler hücrelerde bulunan ve G proteini aracılığıyla fonksiyon gösteren TSH reseptörüne bağlanarak etki gösterir. TSH'ın ortamda yüksek miktarda insülin veya IGF1 olmaksızın hücre büyümesine yol açmadığı in vitro olarak gözlenmiştir (28, 114). IGF1 reseptörü tirozin kinaz reseptör ailesine dahil olup, ras geni tarafından kodlanan p21 proteini, sinyal transdüksiyonunda rol oynar. p21 plasma membranının iç yüzeyinde lokalizedir ve GTPaz aktivitesi vardır. İnsülin veya çeşitli büyüme faktörlerinin reseptöre bağlanmasıyla oluşan sinyali mitojen tarafından aktive olan kinazlara iletir (28). Ras geninde oluşan bir mutasyon p21 in GTPaz aktivitesinin kaybolmasına yol açar. Böylece hücreye sürekli büyüme sinyalleri gönderir. Farklı kromozoma bölgelerinde lokalize olmuş üç adet ras geni vardır: H-ras(11p15.5), K-ras(12p12.1), N-ras(1p13.2). Malign tiroid tümörlerinde bu genlerin her üçünde de mutasyonlar saptanmıştır (117, 118, 119). Mutasyonların çoğu H-ras ve N-ras geninin 61., K-ras geninin ise 12. kodonunda belirlenmiştir (50, 118, 120). Hayvan çalışmalarında metil nitrozoureyi takiben büyümenin uyarılması yoluyla oluşturulan tiroid tümörlerinde yüksek oranda H-ras mutasyonu görülürken, radyasyonu takiben büyümenin uyarılması yoluyla oluşturulan tiroid tümörlerinde yüksek oranda K-ras mutasyonu gözlenmiştir (121).

Papiller tümörlerde glial türevli (I) büyüme faktörün ligandı olan bir tirozin kinaz reseptörünü kodlayan ret protoonkogeninde kromozom yeniden düzenlemeleri görülmüştür (27, 45). Ret protoonkogeni 10.kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan 21 exonlu bir protoonkogendir (10q11.2). Kromozom yeniden düzenlenmesi sonucu ptc onkogeni oluşur. Kromozom yeniden düzenlenmesi sonucu H4 geni yanına gelen tirozin kinaz kısmı aktifleşerek sürekli hücre büyümesine ve tümör hücrelerinin invazyonuna yol açar (115).

Papiller tümörde yüksek oranda saptanan diğer reseptör met onkogeni(7q31.2) tarafından kodlanan hepatosit büyüme faktörü reseptörüdür. met onkogeninin ifadesinin papiller tümörlerde artmış olduğu ve met aşırı ifadesinin ret kromozom yeniden düzenlenmesi ile birlikte olduğu bildirilmiştir (41).

Diğer taraftan papiller tümörlerde nöronal büyüme faktörü (NGF) reseptörünü kodlayan ve tirozin kinaz reseptör ailesine dahil olan Trk geninin kromozom translokasyonu sonucu inaktive olduğu bildirilmiştir (34, 38).

#### Tiroid Tümörlerinde İnaktive Olmuş Tümör Baskılayıcı Genler:

Tümör baskılayıcı genler hücre büyümesini kontrol altında tutan proteinleri kodladıklarından bu genlerde meydana gelen mutasyonlar tümör oluşumunda önemli rol oynarlar. Retinablastoma (Rb) ve p53 genleri bu güne kadar tanımlanmış olan en önemli tümör baskılayıcı genlerdir. Her ikisi de hücre siklusunun ilerlemesini düzenler, viral onkoproteinlerle kompleks oluşturduklarında ve allelerden biri kaybolmuş iken mutasyona uğradıklarında inaktive olurlar (50).

Rb geni (13q14.2) ilk olarak her iki gözün retinasında gelişen ve bilateral retinablastoma olarak adlandırılan kanser türünde belirlenmiştir. Nükleer bir fosfoprotein olan Rb proteini hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçişi negatif olarak kontrol eder. Ayrıca defosforile formda iken transkripsiyon faktörlerine bağlanarak transkripsiyonu inhibe eder (28). Tiroid kanserlerinin %55inde mutant Rb alleleri saptanırken, benign tiroid tümörlerinde Rb geninde mutasyon görülmemiştir (50).

p53 geni hücre büyümesini kontrol eden ve genom bütünlüğünün korunmasını sağlayan en önemli tümör baskılayıcı genidir (49, 50, 116, 122). Endojen ve ekzojen bir DNA hasarı olduğunda p53 sentezi hızla artar ve yarı ömrü uzar. Ortamda fazla miktarda bulunan p53, G fazında hücre siklusunu durdurarak hasarın onarılması için hücreye zaman kazandırır (50, 61). DNA hasarı ciddi boyutta olduğunda ise bcl-2 ekspresyonunu inhibe ederek programlanmış hücre ölümünü uyarır (97). Multifonksiyonel bir protein olan p53 aynı zamanda bir transkripsiyon faktörüdür. Gadd45 geninin transkripsiyonunu aktive eder. Gadd45 geni hücre büyümesini durdurarak DNA kesip çıkartma onarım sistemini stimüle eden Gadd45 proteinini kodlamaktadır (113).

Malign tiroid tümörleri oluşumunda ve ilerlemesinde p53'ün mutasyon sonucu, inaktivasyonunun önemli rolü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (49, 122). p53'ün fonksiyonunu değiştiren mutasyonların kodon 97 ve 292 arasında olduğu



belirlenmiştir. Bu mutasyonlar sonucu p53 ün DNA'ya bağlama konformasyonu değişmektedir. Malign tiroid tümörlerinin bir kısmında p53 geninin 273. kodonunda mutasyon saptanmıştır (50). Ayrıca malign tiroid tümörlerinde p53 mutasyonlarının %30'unun G≡C → A=T transisyonu sonucu olduğu bildirilmiştir (49).

## **2.3. Kromozom Kırıkları ve Kardeş Kromatid Değişimi**

### **2.3.1. Kromozom Kırıkları**

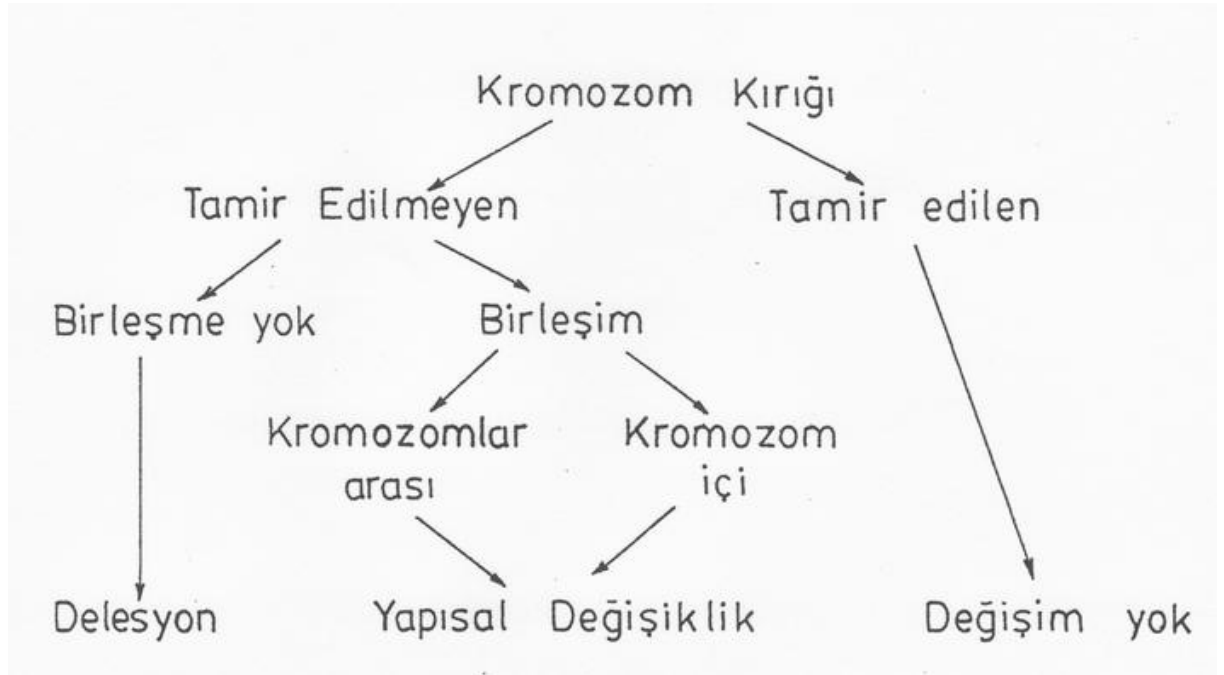
Kromozomlar, kalıtsal maddenin interfaz nükleusunda oluşturduğu kromatin adı verilen yapının yoğunlaşmış ve biçimlenmiş şeklidir. Kromatinleri meydana getiren kromatin iplikçikleri hücre bölünmesi başladığında sarmallar yaparak boylarını kısaltıp çaplarını arttırarak kromozomları meydana getirirler. Bir başka deyişle kromozom, DNA'nın etrafına çeşitli proteinlerin sarılmasıyla, yoğunlaşarak oluşturduğu, canlılarda kalıtımı sağlayan genetik birimdir ve sentromer tarafından birarada tutulan iki kardeş kromatidi içermektedir. Kromozom anomalileri hücre bölünmesi sırasında meydana gelen hatalardan kaynaklanırlar, sayısal ve yapısal anomaliler olarak iki ana grupta toplanırlar. Kromozomlardaki genom mutasyonları olarak bilinen sayısal anomaliler öploidi ve anöploidi olmak üzere ikiye ayrılır. Kromozom mutasyonları olarak adlandırılan yapısal kromozom anomalileri ise delesyon, halka (ring) kromozom, duplikasyon, inversiyon, izokromozom ve translokasyonları içermektedir (27, 28, 123).

Spontan olarak veya çeşitli uyaranların etkisiyle oluşan kromozom aberasyonları olan kromozom kırıkları, yapısal kromozom anomalilerinin temel nedenidir. Kromozomların kırılmasına neden olan etkenler ekzojen ve endojen faktörler olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Ekzojen faktörler; iyonize edici radyasyon başta olmak üzere fiziksel etkenler, virüsler gibi biyolojik ajanlar ve alkilleyici maddelerle

klastrojenlerin dahil olduğu kimyasallardır. Endojen faktörler ise DNA replikasyonu sırasında meydana gelen ve tamir edilemeyen hatalardır.

Kromozomlarda meydana gelen kırılmalar tamir edilmediği takdirde translokasyon, delesyon ve inversiyon başta olmak üzere çeşitli kromozom yeniden düzenlenmelere yol açabilmekte, hatta hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Dolayısıyla kromozom kırıklarının tamiri genom bütünlüğü ve fonksiyonunun korunması için son derece önemlidir (28).

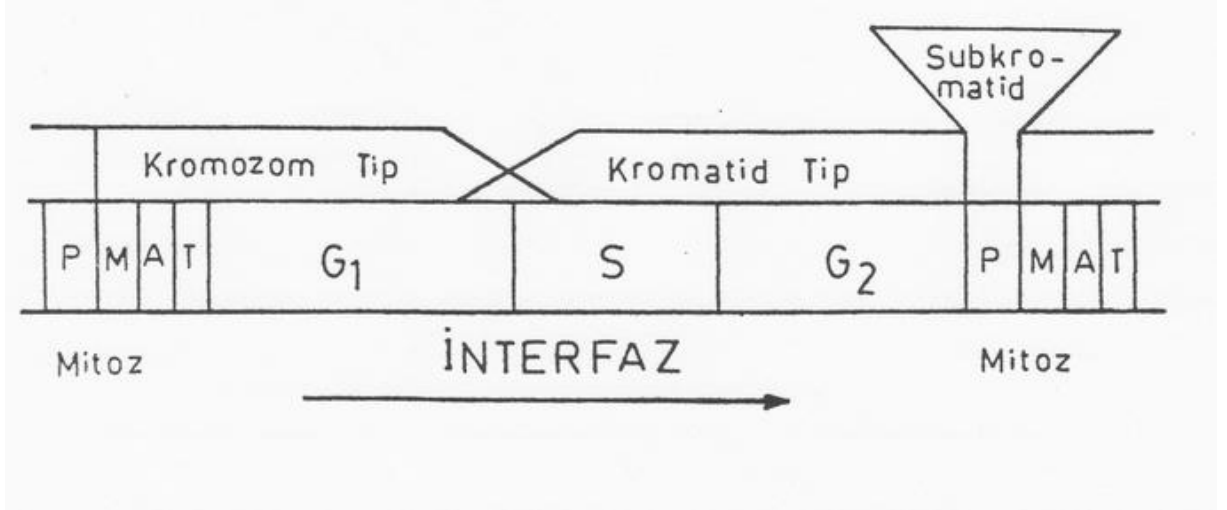
Kromozomlarda meydana gelen kırıkların muhtemel sonuçları şekil 2-1’de gösterilmektedir.



**Şekil 2-1: Kromozom kırıklarının muhtemel sonuçları (29).**

Kromozom kırıkları, hücre döngüsünün hangi aşamasında hasar meydana geldiğine göre değişiklik göstermektedir.

Hangi evredeki hatanın ne tip kırığa yol açtığı şekil 2-2’de gösterilmektedir (28, 29).

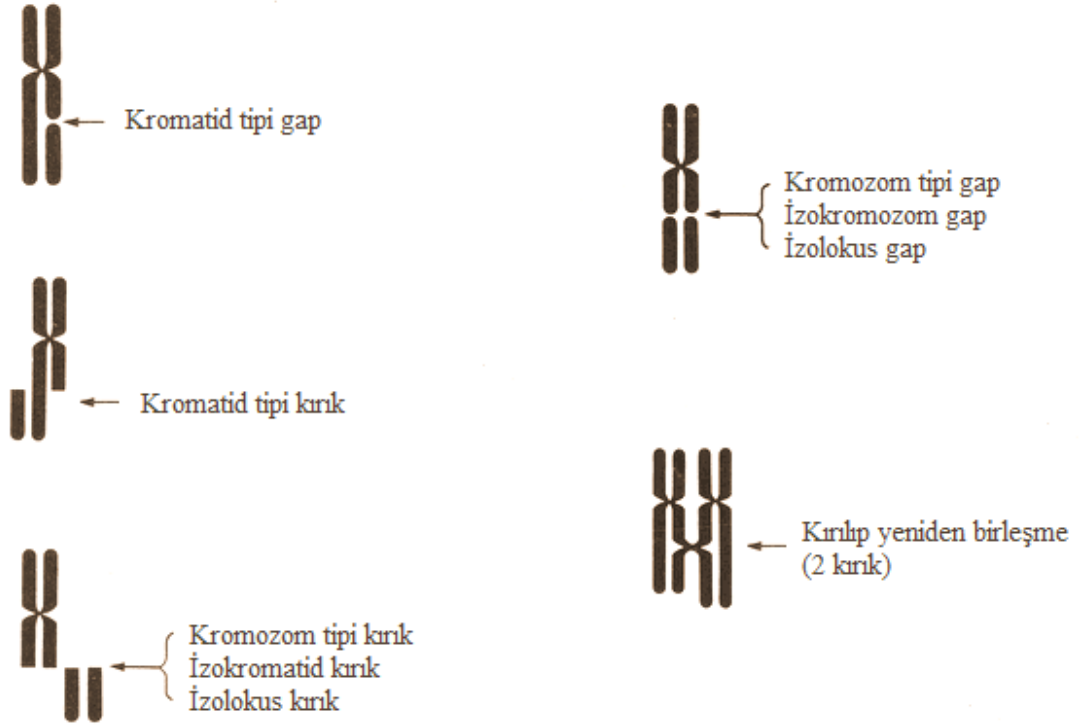


**Sekil 2-2: Hücre döngüsü aşamalarına bağlı olarak kromozom kırık çeşitleri (29)**

Kromozom kırıkları, kromatid tipi kırıklar ve kromozom tipi kırıklar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kromatid tipi kırıklar, sıklıkla DNA replikasyonundan sonra meydana gelirler ve kromozomun sadece bir kromatidinde oluşurlar. Her iki kromatidin aynı bölgesinde kırık olduğu zaman bu tip kromozom kırığı izokromatid kırık veya izolokus kırık olarak adlandırılmaktadır. Kardeş kromatidler veya farklı kromozomlar arasında parça değişimleri genellikle kromatid tipi kırıklarda meydana gelmektedir. Kromozom tipi kırıklar, DNA replikasyonundan önce gelişen bir hatanın sonucu olarak ortaya çıkmaktadırlar ve bu hata replikasyon sırasında her iki kromatidi birden etkilemektedir. Kromozom tipi kırıklarda aynı kromozomun kırık uçları veya farklı kromozomların kırık uçları arasında değişimler olabilmektedir. Aynı bölgeden birbirinden bağımsız iki kromatid kırığının oluşmasıyla meydana gelen izokromatid kırıklar, kromozom tipi kırıklara benzer ve morfolojik olarak ayırt edilememektedirler, ancak genetik materyalin hasar yapan etkene maruz kalmasından, hatanın mitozda görülmesine kadar geçen zamana göre bir ayırım yapılması söz konusudur.

Kromozom tipi ve kromatid tipi kırıklar dışında yer alan subkromatid kırıklar, mitoz bölünmenin profaz aşamasında meydana gelen hatalara bağlı olarak ortaya çıkmaktadırlar ve bir kromatidin altünitesinin etkilenmesini ifade etmektedirler.

Kromozom ve kromatid tipi kırıklar, kırık veya gap şeklinde gözlenmektedirler. Gap, kromatidin devamlılığının bozulmasıdır. Kırık ise bir parçanın yapıdan ayrılması anlamına gelmektedir. Kromozom kırıklarında gözlenen diğer yapılar ise asentrik parçalar, triradyal ve multiradyal oluşumlardır (28, 29). Şekil 2-3.



**Sekil 2-3: Kromozom ve kromatid tipi gap ve kırıklar (28).**

### 2.3.2. Kardeş Kromatid Değişimi

Kardeş kromatid değişimi (KKD; sister chromatid exchange, SCE) replikasyon sırasında kardeş kromatidlerin homolog lokusları arasında fiziksel veya kimyasal etkenlerle meydana gelen karşılıklı yer değişimidir ve kromozom morfolojisinde değişime neden olmamaktadır. Bu değişim DNA hasarlarının tamir edilmesi sırasında, kromozom kırıklarının oluşup tekrar biraraya gelmesiyle gerçekleşmektedir.

Çesitli mutajenik ve karsinojenik kimyasalların genotoksisitelerinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntem olan KKD kromozom instabilitesinin in vitro göstergesi olarak kabul edilmekte ve ultraviyole ışınlar, viral enfeksiyonlar, iyonize edici radyasyon, kemoterapötikler, sigara tiryakiliği gibi çeşitli fiziksel, biyolojik ve

kimyasal faktörlerin etkisiyle artmaktadır. Kromozom instabilitesi sendromlarından Bloom Sendromu ve Xeroderma Pigmentosum başta olmak üzere birtakım hastalıklarda sıklığı artan KKD, ayırıcı tanı olarak değerlendirilmektedir (28).

Bu yöntemde hücre 5-bromodeoksiuridin (5-BrdU) içeren kültür ortamında üst üste iki replikasyon geçirmektedir. Replikasyon sırasında yeni sentezlenen DNA molekülünün yapısına bir timin analogu olan 5-BrdU girmekte; bunu takiben kromozomlar fluoresan bir boya ve ardından Giemsa ile boyandığında yeni kromatid kromozom boyasını daha soluk biçimde almaktadır. Bu şekilde kardeş kromatidler farklı boyanmakta ve kromozomların bu görünümü harlequin (palyaço-alacalı) kromozomlar olarak da adlandırılmaktadır (Resim 2-3). 5-BrdU içeren kromatidin açık renkli, diğer kromatidin koyu renkli gözlenmesiyle kardeş kromatid değişimleri ayırt edilebilmektedir (27, 28, 29).

### **2.3.3. DNA Tamiri ve Kromozom İnstabilite Sendromları**

Kromozom instabilitesi, replikasyon, rekombinasyon, DNA tamiri, kromozom ayrılması sırasında veya hücre döngüsü kontrol noktalarında meydana gelen hatalara bağlı olarak kromozomlarda anomali gelişme ihtimalinin artması olarak tanımlanmaktadır ve kromozom instabilitesinin gözleendiği bir grup kalıtsal hastalığa kromozom instabilite sendromları adı verilmektedir. Bu hastalıkların başlıca ortak özellikleri kalıtsal olmaları, kromozomlardaki kararsızlık sonucu çeşitli malignitelerin gelişmesi ve immün bozuklukların izlenmesidir. Bu sendromlardaki patolojik özellikler moleküler mekanizmalar bakımından incelendiğinde; DNA tamiri ve kromozom bütünlüğünün sağlanması için gerekli olan proteinlerde ve bu proteinleri kodlayan genlerde defektler olduğu ortaya çıkmıştır. Kromozom instabilite sendromlarında iyonize edici radyasyon, ultraviyole ışınlar ve kimyasalların etkisiyle gelişen DNA hasarları tamir edilememekte, gelişen kromozom instabilitesi sonucunda kromozomlarda kırılma ve yeniden düzenlenmeler meydana gelmektedir (28).

DNA tamiri, hücrelerin metabolik aktiviteleri ve çevresel faktörler gibi hücrelerin zarar görmesine ve DNA yapısının değişmesine neden olan endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle DNA moleküllerinde meydana gelen hataları onaran mekanizmaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. DNA hasarları tamir

edilemediği takdirde mutasyonlara ve genomik kararsızlığa neden olmaktadır. Küçük hasarlar çoğunlukla DNA onarım sistemleri tarafından onarılırken yüksek düzeydeki hasarlar apoptozu uyarak hücre ölümüne yol açmaktadır. Orta derecedeki hasarların birikimi ise mutasyonlara neden olmaktadır. Genomik kararlılığın devamını sağlayan sistemler olan ve 100'den fazla genin rol oynadığı DNA tamir mekanizmaları 5 başlık altında sınıflandırılmaktadır:

1- Direk Tamir Mekanizmaları:

a) Fotoreaktivasyon: Ultraviyole ışınların (UV) etkisiyle meydana gelen mutasyonları içeren hücreler, 300–500 nm dalga boyundaki görünür ışığa maruz bırakıldıklarında, DNA fotoliaz enziminin aktive olmasıyla geriye dönüşüm yapıp düzelmektedir. Bu olaya fotoreaktivasyon denmekte ve evrim sürecinde bu sistemin korunmuş olduğu bildirilmektedir. Ökaryotik canlılarda bu enzim bulunmadığından bu tamir sistemi prokaryotlara özgü bir mekanizma olarak izlenmektedir.

b) 6-Metoksiganin Tamiri: Yüksek oranda mutajenik olan O6-Metilguanin alkilleyici ajanlar varlığında oluşmaktadır. İşlem sırasında geri dönüşümsüz olarak baskılanan ve işlev dışı kalan O6-Metilguanin-DNA metil transferaz enzimi, DNA'daki yanlış metillenmiş bazların CH<sub>3</sub> gruplarını kendi sistein kalıntılarına transfer ederek normal Guanin oluşumunu sağlamaktadır.

c) Basit Tek Zincir Kırıklarının Ligasyonu: X-ışını ya da peroksitler gibi bazı ajanlar nedeniyle DNA zincirinde meydana gelen basit kırıklar DNA ligaz enzimi ile hemen tamir edilmektedir. DNA ligaz; 5'fosfat grubu ile 3'OH grubu arasındaki fosfodiester bağıncı enerji kullanarak oluşturmakta ve söz konusu hasarı tamir etmektedir (28, 124).

2- Kesip-Çıkarma Tamiri (Ekzisyon Tipi Tamir): Tüm prokaryot ve ökaryot organizmalarda bulunan en önemli tamir mekanizması olan kesip çıkarma tamir mekanizmasının ilk aşamasında, hasarlı DNA bölgesi tanınır ve hasarın tipine göre serbest baz ya da nükleotid olarak yeri değiştirilir. Boşluk, hasarsız komplementer iplik templat olarak kullanılarak yeni bir DNA ipliği sentezlenerek doldurulur. Bu tip tamir kendi içinde üç grupta ele alınmaktadır:

a) Baz Ekzisyon Tamiri (BER): DNA bazlarının doğal hidrolizi veya kimyasal ajanlar nedeni ile oluşan, uygun olmayan bazların tamiridir. BER'de görev alan başlıca enzim spontan olarak ya da kimyasal etkisiyle oluşan deaminasyon veya iyonize edici radyasyon ve oksidatif hasar sonucu oluşan baz değişikliklerine (urasil, hipoksantin,

3-metiladenin vb.) spesifik ve ortamda uygun olmayan bazı tanıma özelliğine sahip olan DNA glikozilazdır. DNA glikozilaz, değiştirilmesi gereken bazı deoksiriboz şeker ve baz arasındaki N-glikozidik bağın hidrolizi ile uzaklaştırmaktadır. Bunu yaparken de hatalı baza özgün glikozilaz enzim formunu kullanmaktadır (UrasilDNA glikozilaz gibi). Sorunlu bazın uzaklaştırılmasıyla abazik (apirimidinik ya da apürinik) bir bölge oluşmaktadır (AP bölge). AP bölgeyi spesifik AP endonükleaz enzimleri tanımakta ve bu enzimler zincirde bir çentik açmaktadırlar. Ekzonükleaz enziminin fosfat ve şekeri ayırmasını takiben oluşan boşluk DNA polimeraz ile doldurulmakta ve ligaz ile fosfodiester bağlantı sağlanmaktadır.

b) Nükleotid Ekzisyon Tamiri (NER): NER sistemi DNA'nın sarmal yapısındaki büyük bozulmalara neden olan DNA hatalarını onarmaktadır. NER'de UV kaynaklı pirimidin dimerleri, sigara nedenli benzopiren-guanin gibi baz değişimleri, kemoterapötik ilaçlarla oluşan baz değişimleri ile oluşan hasarlı bazlar oligonükleotid parçaları olarak kesip yapıdan çıkarılmaktadır.

c) Mismatch (Yanlış Eşleşme) Eksizyon Tamiri (MER): Mismatch eksizyon tamiri replikasyon sırasında hata okuma (proofreading) yeteneğine sahip DNA polimeraz aktivitesi sonrası bile kalan yanlış eşleşmeleri tamir eden mekanizmadır.

3- Rekombinasyon Tamiri: Bu tamir sistemi DNA hasarı diğer tamir sistemleri ile tamir edilemediği zaman replikasyondan sonra aktif olan mekanizmadır. Hatalı DNA replike olurken, DNA polimeraz bu hasarda duraklar ve hasarlı bölgeyi de içine alacak şekilde boşluk bırakarak atlayarak senteze devam eder. Burada görev alan Rec A proteini, ana (kalıp) zincirdeki hasarsız diziyi yeni sentezlenen zincire transfer etmekte, oluşan boşluk DNA polimeraz ve DNA ligaz enzimleri sayesinde doldurulmaktadır. Halen bulunan hasarlı bölge ise diğer tamir sistemleri ile onarılmaktadır.

4- SOS Tamiri: Hataya meyilli sistem de denen ve DNA hasarının yüksek oranda olduğu ve diğer tamir mekanizmalarının başarılı olamadığı durumlarda devreye giren acil cevap sistemi SOS tamir mekanizması DNA polimerazın hataya rağmen replikasyonu devam ettirmesini sağlamaktadır (27, 28, 124, 125).

5- Çift zincir kırıklarının tamiri: DNA çift zincir kırıkları onarılmazsa kromozomların kırılmasına ve hücre ölümüne varan sonuçlar doğurabilmekte, yanlış onarırsa translokasyonlar başta olmak üzere çeşitli kromozom anomalilerine yol açabilen DNA hasarının en ağır şeklidir. DNA çift zincir kırıkları ökaryotik hücrelerde iki temel şekilde tamir edilmektedir; bunlar serbest uçların homolog olmayan şekilde

bağlanması (non-homolog end joining; NHEJ), ve homolog rekombinasyon (HR) olarak adlandırılmaktadır. NHEJ hataya meyilli bir yol olup serbest DNA uçlarının işlenip direk bağlanması anlamına gelmektedir. HR'de ise DNA çift zincir kırıkları, genetik bilgi korunarak, homolog DNA ile rekombinasyon aracılığıyla tamir edilmektedir. Kardeş kromatidler kullanılarak çift zincir kırıkları onarıldığından, bu tip tamir hatadan arınmış bir onarımdır (28). Çift zincir kırıklarına neden olan en önemli ekzojen ajan iyonize edici radyasyondur.

DNA tamiri ve kromozom bütünlüğünün sağlanıp korunmasıyla ilgili defektlere bağlı gelişen kromozom instabilite sendromları, kromozom kırık sendromları olarak da adlandırılmaktadırlar. Kromozom kırık sendromlarının en iyi bilinenleri Bloom Sendromu, Fanconi Anemisi ve Ataksi Telanjektazi'dir. Xeroderma Pigmentosum, Nijmegen Kırık Sendromu, Robert Sendromu, Werner Sendromu, Rothmund-Thomson Sendromu ve Cockayne Sendromu gibi hastalıklar da bu grupta sayılmaktadır (28, 127).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Gereç**

##### **3.1.1.Örnekler**

Bu tez çalışmasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tiroid kanseri tanısı almış ve ablasyon tedavisi uygulanacak 20 olgunun tedaviden önce ve tedaviden sonraki 15.gün, 1.ay ve 2.ay perifer kanları konvansiyonel sitogenetik yöntemi ile analiz edilmiş, kromozom kırıkları ve kardeş kromatid değişimlerinin incelenerek değerlendirilmiştir. Çalışmada kardeş kromatid değişimlerinin ve kromozom kırıklarının karşılaştırılabilmesi amacıyla, 13 sağlıklı bireyden oluşan bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

### 3.1.2 Çözeltiler

#### 3.1.2.1. Periferik Lenfosit Kültürü İçin Kullanılan Çözeltiler

**Kültür Vasatı:** %20 fetal bovin serum, L-glutamin, penisilin, streptomisin ve phytohemagglutinin içeren RPMI 1640 hazır kromozom medyumu (Biological Industries).

**Colcemid:** 10µg/ml Colcemid içeren hazır Colcemid solüsyonu (Biological industries).

**Hipotonik şok çözeltisi:** 0.075 M KCl

**Carnoy fiksatif:** Metanol : Asetik Asit (3:1)

#### 3.1.2.2. Boyama Yöntemlerinde Kullanılan Çözeltiler

##### GTL (G bantlama-Tripsin-Leishman) Boyama Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

**Tripsin:** % 9'luk NaCl çözeltisi içinde 0.15 mg Tripsin çözülerek hazırlanır.

**Salin:** % 9'luk NaCl çözeltisi

**Tampon Çözeltisi:** 0.025 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> çözeltisi ( Ph: 6.8)

**Leishman Stok Boyası:** 0.3 gr toz Leishman boyası 200 ml metanol içinde çözülür.

**Leishman Kullanma Çözeltisi:** Leishman Stok Boyası : Tampon Çözelti (1:5)

##### Kromozom Kırıklarının İncelenmesinde Kullanılan Çözeltiler

**Giemsa Boya Çözeltisi:** %20'lik Giemsa boyası.

##### KKD Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

**5-BrdU Çözeltisi:** 0.5 mg/ml'lik BrdU çözeltisi.

**Hoechts Çözeltisi:** 0.1 mg/ml Hoechst 100 ml 2xSSC'de çözülür.

**2xSSC Çözeltisi:** 0.3 M NaCl ve 0.03 M C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>7</sub> içerir.

**McBouline Çözeltisi:** 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

**Giemsa Boya Çözeltisi:** Distile suya %10'luk Giemsa boyası hazırlanır.

### 3.1.3. Çalışmada Kullanılan Aletler

**Etüv:** Memmert

**Mikropipet:** Gilson pipetman

**Santrifüj:** Hettich rotofix 32A

**Vorteks:** Dragon Lab MX-S

**Buzdolabı:** Arçelik 4042 T Plus

**Hotplate:** P Selecta plactronic

**Hassas terazi:** Precisa XB 220A

**UV Lambası:** Chromato-vue

**Su Banyosu:** Köttermann Labortechnik

**Manyetik Karıştırıcı:** Daihan wisestir msh-20D

**Mikroskop:** Olympus BX50, Nikon eclipse 80i, Leica DM 2500

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Perifer Kanı Lenfosit Kültürü

Olgulardan heparinli enjektöre alınan perifer kanlarından 0.6 ml (yaklaşık 12 damla), 5'er ml'lik vidalı kapaklı tüplere bölünmüş RPMI 1640 medyuma ekildi. Her olgu için 4 tüpe ekim yapıldı ve tüpler 37°C'lik etüve konularak kültür başlatıldı. Hücreleri metafaz aşamasında durdurmak amacıyla ekimi takip eden 70. saatte her tüpe iğ ipliklerini bloke eden 0.1 ml Colcemid (Colchicin) eklendi. 72. saatte kültür sonlandırılarak kromozom eldesi işlemlerine geçildi.

Etüvden alınan tüpler kromozom eldesi için 1300 rpm'de 7 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatant uzaklaştırılarak vorteks eşliğinde her tüpe 6 ml 0.075 KCl eklendi ve tüpler hipotonik şok için 37°C'lik etüvde 10 dakika bekletildi. Etüvden alınan tüpler tekrar 1300 rpm'de 7 dakika santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırılarak fikse etme işlemine geçildi. Fikse etme işlemi için tüplere vorteks eşliğinde damla damla Carnoy fiksativ eklendi. Fikse edilen tüpler bir gece boyunca +4°C'de bekletildi. Süre sonunda yıkama işlemi için +4°C'den alınan tüpler 1300 rpm'de 7 dakika santrifüj edildi, süpernatant uzaklaştırıldı ve Carnoy fiksativ eklendi. Bu yıkama işlemi en az 3 kez tekrarlanarak örnekler yayma işlemine hazır hale getirildi.

### **3.2.2. KKD için 5-BrdU Kullanılması**

Kardeş Kromatid Değişimi yöntemi için kan ekimi sırasında her olguya ait dört tüpten ikisine 100'er µl timin analogu olan 5-BrdU çözeltisi eklendi. Tüpler kültür süresince ve sonrasında ışık almayacak şekilde muhafaza edildi.

### **3.2.3. Preparatların Hazırlanması**

Örnekler 1300 rpm'de 7 dakika santrifüj edildikten ve süpernatant kısmı uzaklaştırıldıktan sonra yayma işlemine hazır hale geldi. Tüplerin dibinde kalan pellet üzerine örneklerin yoğunluğunun ayarlanması ve daha sağlıklı bir yayma işlemi için bir iki damla Carnoy fiksatif damlatıldıktan sonra pasteur pipeti kullanılarak iyice pipetaj yapıldı. Yayma işlemi oda sıcaklığı ayarlanmış ve %50 nem ayarlanmış ortamda temizlenip buzdolabında bir süre bekletilen lamalar üzerine 4-5 damla pellet yayılarak yapıldı. Preparatlar üzerine 1-2 damla Carnoy fiksatif damlatılan lamalar kurumaya bırakıldı.

### **3.2.4. GTL Bantlama**

Yayma yapılan lamalar 1-2 saat süreyle 90°C'lik hotplate üzerinde yaşlandırıldı. Soğuyan preparatlar taze hazırlanmış Tripsin çözeltisi içinde 10-15 saniye süreyle çalkalandı. Tripsin çözeltisinden çıkarılan preparatlar sırasıyla salin ve tampon çözeltide yıkandı ve 1 dakika süreyle Leishman boyasında boyandı. Akan suda yıkanan preparatlar kurumaya bırakıldı.

### **3.2.5. Kromozom Kırıklarının İncelenmesi İçin Giemsa Boyama**

Yayma yapılan ve kuruyan preparatlar şale içindeki distile su ile hazırlanmış %20'lik Giemsa boya çözeltisi içine yerleştirilerek 7-8 dakika boyamaya bırakıldı. Akan suda yıkanan preparatlar kurumaya bırakıldı.

### 3.2.6. KKD Boyama Yöntemi

Işığa maruz kalması engellenen yayma preparatları karanlık ortamda şale içindeki taze hazırlanmış Hoechst çözeltisi içinde 20 dakika bekletildi. Sürenin sonunda şaleden çıkartılan preparatlar McBouline çözeltisinde çalkalanarak boyadan arındırıldı. Cam petri kaplarına yerleştirilen preparatların üzeri McBouline çözeltisiyle tamamen kapatıldıktan sonra UV lambası altında 1 saat süreyle bekletildi. UV'den alınan preparatlar daha sonra oda sıcaklığındaki 2xSSC çözeltisinde çalkalanarak McBouline çözeltisinden arındırıldı. Ardından preparatlar 60°C'lik su banyosundaki 2xSSC içine yerleştirilip 1saat bekletildi. Sürenin sonunda tekrar oda sıcaklığındaki 2xSSC çözeltisinde çalkalanan preparatlar %10'luk Giemsa boya çözeltisinde 6-7 dakika boyandı. Akan suda yıkanan preparatlar kurumaya bırakıldı.

### 3.2.7. Görüntüleme

Boyama işlemlerinden sonra görüntüleme için hazır hale gelen preparatlardan GTL bantlama ve KKD yöntemi için hazırlanmış olanlar Nikon ışık mikroskopunda, kromozom kırıklarının incelenmesi için hazırlanmış olanlar ise Olympus ışık mikroskopunda tarandı. X10 objektifte taranan preparatlardaki değerlendirilecek metafazlar X100'lük immersiyon objektifi ile analiz edildi. Konvansiyonel sitogenetik analiz için GTL yapılmış olan preparatlardan olgu başına en az 10 adet metafaz analiz edildi. Analizi yapılan metafaz sahaları otomatik görüntüleme sistemine aktarılarak ISCN 2009'a göre karyotipleme yapıldı. Kromozom kırıklarının incelenmesi ve KKD yöntemi için hazırlanmış olan preparatlardan her olgu için en az 30 en fazla 50 adet metafaz incelenerek çizelgelere kaydedildi. Kontrol grubundaki her birey için en az 20 adet metafaz incelenerek analiz edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada, ablasyon tedavisi alacak olan 20 olguyla çalışılmıştır. Olguların I-131 tedavi öncesi ve tedavi sonrası, 15.gün, 1.ay ve 2.ay sonuçlarına ait değerler KKD, konvansiyonel sitogenetik analiz ve kromozom kırıklarının incelenmesi yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

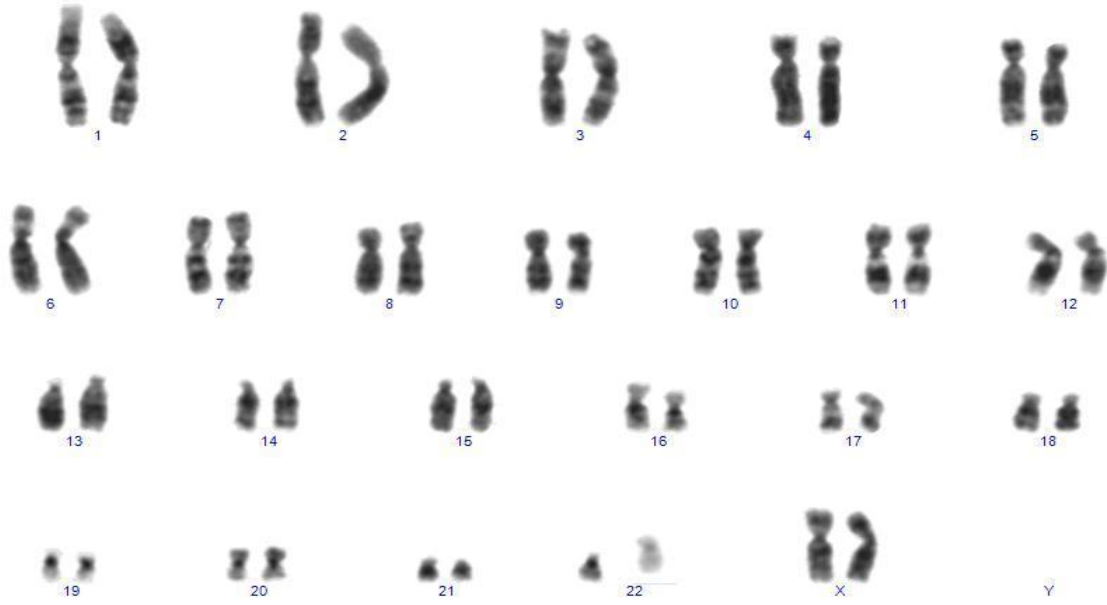
**Tablo 4-1: 20 olguya ait genel özellikler.**

Olgu	İsim	Yaş	Cinsiyet
Olgu 1	M. E.	43	K.
Olgu 2	A.E	62	K.
Olgu 3	M. C.	17	K.
Olgu 4	İ. B.	40	K.
Olgu 5	K. D.	72	E.
Olgu 6	K. G.	42	K.
Olgu 7	G. G.	43	K.
Olgu 8	M. G.	52	K.
Olgu 9	N. T.	44	K.
Olgu 10	H. Y.	42	K.
Olgu 11	H. D.	63	K.
Olgu 12	M. U.	38	K.
Olgu 13	H. Ç.	41	K.
Olgu 14	Ş. A.	33	E.
Olgu 15	M. F. S.	62	E.
Olgu 16	T. K.	24	K.
Olgu 17	S.A.	42	K.
Olgu 18	L.A	44	K.
Olgu 19	A.A	52	K.
Olgu 20	Ş.A	35	K.

Çalışma dahilinde olgulardan alınan perifer kanı ile yapılan konvansiyonel sitogenetik analizler için GTL yöntemi kullanıldı. İncelenen bant seviyesi en az 400 olmak üzere her olgu için karyotipleme yapıldı. Olgulara ait sonuçlar Tablo 4-2'de yer almaktadır. Olgulara ait karyotip örnekleri Resim 4-1 - Resim 4-3'de gösterilmektedir

**Tablo 4-2: Olgulara ait konvansiyonel sitogenetik analiz sonuçları**

<b>Olgu</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Karyotip</b>
Olgu 1	K	46,XX
Olgu 2	K	46,XX
Olgu 3	K	46,XX
Olgu 4	K	46,XX
Olgu 5	E	46,XY
Olgu 6	K	46,XX
Olgu 7	K	46,XX
Olgu 8	K	46,XX
Olgu 9	K	46,XX
Olgu 10	K	46,XX
Olgu 11	K	46,XX
Olgu 12	K	46,XX
Olgu 13	K	46,XX
Olgu 14	E	46,XY
Olgu 15	E	46,XY
Olgu 16	K	46,XX
Olgu 17	K	46,XX
Olgu 18	K	46,XX
Olgu 19	K	46,XX
Olgu 20	K	46,XX



**Resim 4-1: Olgu 1'e ait karyotip görüntüsü**



**Resim 4-2: Olgu 20'ye ait karyotip görüntüsü**





**Resim 4-3: Olgu 8'e ait karyotip görüntüsü**

Çalışma dahilindeki olgulardan ve kontrol grubundan alınan perifer kanı ile yapılan kromozom kırıklarının inceleme yönteminde, Giemsa ile boyama yöntemi kullanıldı. Olgulara ait kromozom başına ortalama kırık yüzdesi Tablo 4-3'de, kontrol grubunu oluşturan bireylere ait kromozom başına ortalama kırık yüzdesi Tablo 4-4'de, olgulara ait kromozom kırığı örnekleri ise Resim 4-4 - Resim 4-6'de gösterilmektedir.

**Tablo 4-3: Olgulara ait kromozom başına ortalama kırık yüzdeleri**

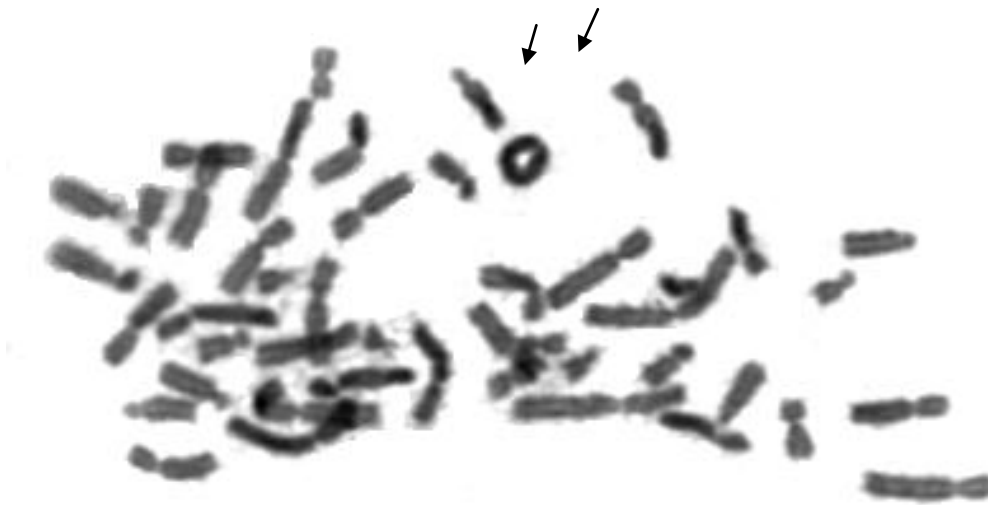
Olgu	Tedavi Öncesi	Tedaviden sonra 15.gün	Tedaviden sonra 1.Ay	Tedaviden sonra 2.Ay
	Kırık %	Kırık %	Kırık %	Kırık %
Olgu 1	0,0007	0,0020	0,0020	0,0022
Olgu 2	0,0020	0	0	0
Olgu 3	0,0006	0,0007	0	0
Olgu 4	0,0023	0,0040	0,0048	DMB**
Olgu 5	0,0016	0,0021	0,0030	0
Olgu 6	0	0	0,0007	0,0015
Olgu 7	0,0007	0,0008	0,0014	0,0036
Olgu 8	0,0006	0	0,0033	0,0068
Olgu 9	0,0007	0,0009	0,0016	_*
Olgu 10	0,0014	0,0007	0,0020	0,0007
Olgu 11	0,0013	0	0	0,0027
Olgu 12	0,0027	DMB	0,0007	0,0026
Olgu 13	0	0,0014	0,0006	0,0028
Olgu 14	0	0,0007	0	0,0009
Olgu 15	0	0,0007	_*	_*
Olgu 16	0,0007	0,0021	0,0026	0,0014
Olgu 17	0,0007	0	0,0016	0,0007
Olgu 18	0,0014	0	0	0
Olgu 19	0	0,0016	0,0065	0,0101
Olgu 20	0	0,0022	0,0012	_*
Ortalama	0,0012	0,0015	0,0023	0,0030

\*: Bu olgular belirtilen zamanlarda çalışmaya katılmamışlardır.

\*\* : Değerlendirilecek metafaz bulunamadı

**Tablo 4-4: Kontrol grubuna ait kromozom başına ortalama kırık yüzdeleri**

Kontrol Grubu	Cinsiyet	Kırık %
Kontrol 1	K	0,001
Kontrol 2	K	0
Kontrol 3	E	0,0005
Kontrol 4	K	0,001
Kontrol 5	K	0,0015
Kontrol 6	E	0,001
Kontrol 7	E	0,001
Kontrol 8	K	0
Kontrol 9	K	0,001
Kontrol 10	K	0,001
Kontrol 11	K	0
Kontrol 12	E	0,001
Kontrol 13	K	0
Ortalama		0,001

**Resim 4-4: Olgu 1 'e ait kromozom kırıkları görüntüsü**



**Resim 4-5: Olgu 20'ye ait kromozom kırıkları görüntüsü**



**Resim 4-6: Olgu 8'e ait kromozom kırıkları görüntüsü**

Çalışma dahilindeki olgulardan alınan perifer kanı ile yapılan KKD inceleme yönteminde elde edilen metafaz başına ortalama KKD sayıları Tablo 4-5'de, kontrol grubuna ait metafaz başına ortalama KKD sayıları Tablo 4-6'de, örnek KKD'ler Resim 4-7 - Resim 4-9'da gösterilmektedir. Kontrol grubuna ait örnek KKD'ler Resim 4-10 - Resim 4-11'de gösterilmektedir.

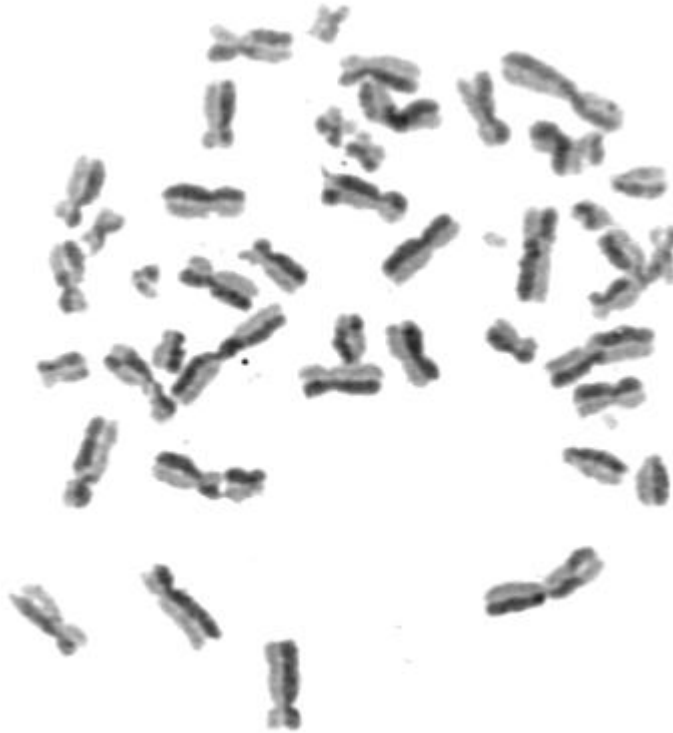
**Tablo 4-5: Olgulara ait metafaz başına ortalama KKD sayıları.**

Olgu	Tedavi Öncesi	Tedaviden sonra 15.Gün	Tedaviden sonra 1.Ay	Tedaviden sonra 2.Ay
	KKD %	KKD %	KKD %	KKD %
Olgu 1	5,47	5,20	5,60	4,80
Olgu 2	4,65	4,31	4,97	4,30
Olgu 3	3,33	2,97	4,36	3,97
Olgu 4	6,58	6,42	7,04	5,08
Olgu 5	4,54	4,41	5,89	5,53
Olgu 6	2,85	6,21	6,82	4,78
Olgu 7	6,76	6,52	5,39	4,87
Olgu 8	6,43	6,26	6,57	4,60
Olgu 9	7,94	DMB*	8,41	-
Olgu 10	5,47	4,95	5,77	5,41
Olgu 11	4,69	5,76	5,91	5,86
Olgu 12	5,76	8,76	8,82	7,00
Olgu 13	4,74	5,33	6,26	4,00
Olgu 14	3,44	5,07	5,22	2,94
Olgu 15	4,26	3,33	-	-
Olgu 16	5,77	5,44	8,67	5,71
Olgu 17	6,46	5,29	5,38	5,22
Olgu 18	4,10	4,29	7,13	4,34
Olgu 19	5,81	5,47	5,93	4,55
Olgu 20	6,22	2,12	4,86	-
Ortalama	5,26	5,16	6,26	4,88

\*: Değerlendirilecek metafaz bulunamadı.

**Tablo 4-6: Kontrol grubuna ait metafaz başına ortalama KKD sayıları**

<b>Kontrol Grubu</b>	<b>KKD %</b>
Kontrol 1	6,00
Kontrol 2	5,79
Kontrol 3	4,53
Kontrol 4	8,26
Kontrol 5	5,13
Kontrol 6	5,21
Kontrol 7	5,44
Kontrol 8	6,07
Kontrol 9	7,25
Kontrol 10	6,86
Kontrol 11	5,23
Kontrol 12	5,75
Kontrol 13	6,08
Ortalama	5,97

**Resim 4-7: Olgu 1'e ait kardeş kromatid değişimi görüntüsü**



**Resim 4-8: Olgu 20'ye ait 2 farklı metafaz plağında gözlenen kardeş kromatid değişimi görüntüleri**



**Resim 4-9: Olgu 8'e ait 2 farklı metafaz plağında gözlenen kardeş kromatid değişimi görüntüleri**





**Resim 4-10: Kontrol grubundan Olgu 2'ye ait KKD görüntüsü**



**Resim 4-11: Kontrol grubundan Olgu 8'e ait KKD görüntüsü**

Çalışma sonunda elde edilen kromozom kırık oranları ve KKD sayıları Aspin Welch testi kullanılarak sonuçların istatistiki anlamlılığı araştırıldı.

Kromozom kırıkları için 20 tiroid kanseri olgusu (TK) ve 13 kontrol olgusuna ait bulguların Aspin Welch testi sonuçları Tablo 4-7'da yer almaktadır.

**Tablo 4-7: Kromozom kırıklarının incelenmesine ait Aspin Welch testi sonuçları**

Grup	Sayı	Ortalama Değer	Standart Sapma	Medyan	Minimum Değer	Maximum Değer
TK	20	0,0007	0,0007	0,0001	0,0000	0,0101
Kontrol	13	0,0010	0,0000	0,0000	0,0000	0,0010

Bu test sonuçlarına dayanarak tiroid kanseri olgularında izlenen kromozom kırıklarının kontrol grubuna oranla değişkenlik göstermediği ve bu değişkenliğin t değeri -1,001 ve  $p < 0,0001$  olmak üzere anlamlı bulunmamıştır.

KKD yönteminde 20 tiroid kanseri olgusu ve 13 kontrol olgusuna ait bulguların Aspin Welch testi sonuçları Tablo 4-8'de yer almaktadır.

**Tablo 4-8: KKD yöntemine ait Aspin Welch testi sonuçları**

Grup	Sayı	Ortalama Değer	Standart Sapma	Medyan	Minimum Değer	Maximum Değer
TK	20	5,26	1,31	0,29	2,12	9,18
Kontrol	13	5,97	0,99	0,27	4,53	8,26

Bu test sonuçlarına dayanarak tiroid kanseri olgularında izlenen kardeş kromatid değişimlerinin kontrol grubuna oranla değişkenlik göstermediği ve bu değişkenliğin t değeri -1.654 ve  $p > 0,05$  olmak üzere anlamlı bulunmamıştır.

Tiroid kanserli hastaların kromozom yapılarının incelenmesi, kromozom instabilitesi ve iyonize edici radyasyon ile hastalığın olası ilişkisinin ortaya çıkarılması amacıyla yapılan bu çalışmada elde edilen veriler, tiroid kanserli olgularda ne KKD ne de kromozom kırıklarında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymaktadır. Yapılan

konvansiyonel sitogenetik analizlerinde ise tiroid kanseri olgularında herhangi bir sayısal ve yapısal anomali gözlenmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Endokrin organ kanserlerinin önemli bir bölümünü oluşturan tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini, ölümlülerin %0.4'ünü oluştururlar. Tiroid kanserlerinin tedavisinde cerrahi ve ablasyon gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemle tümüyle çıkarılamayan tiroid dokusunu harab etmek amacıyla yapılan ablasyon uygulaması için günümüzde radyoaktif iyotlar sıkça kullanılmaktadır (126).

En sık kullanılan radyoaktif iyotlardan biri olan I-131, tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısında ve hipertiroidizm tedavisinde de kullanılan, beta parçacıkları ve gama ışınları salan, 8 günlük yarılanma ömrüne sahip bir radyoizotoptur. Tedavide beta ışınlarından yararlanılırken hastalar gama ışınlarının ve dokuya direk etki ettiği için de beta ışınlarının zararlı etkilerine maruz kalmaktadırlar. DTK tanılı hastalarda cerrahi sonrası verilen I-131 ablasyon tedavisinin amacı geride kalan rezidü dokunun yok edilmesidir.

Radyoaktif iyot, özellikle iyot-131, iyonize edici radyasyona maruz kalmanın en önemli kaynaklarından biridir (12).

Literatürde iyonize edici radyasyon tedavisi alan tiroid kanserli hastalardan alınan kan örneklerinde geçici lökopeni, anemi ve trombositopeni gözleendiği, yüksek dozda iyonize edici radyasyona maruz kalan kişilerde kalıcı sitopeni gözleendiği bildirilmiştir (19). Ayrıca tanı ve tedavide düşük düzeyde iyonize edici radyasyona maruz kalan kişilerde kanser riski olduğu ileri sürülmüştür ve uzun süre iyonize edici radyasyon tedavisi alan kişilerde akut ve kronik myeloid lösemi geliştiği bildirilmiştir (17, 20, 21).

Akut ve kronik myeloid lösemilerde belirleyici kromozom bozuklukları olan t(8:21), t(15:17), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), bulguları yaptığımız çalışmalarda gözlenmemiş olup, iyonize edici radyasyonun akut ve kronik myeloid lösemi gelişimi üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Kromozom instabilitesinin in vitro göstergesi olarak kabul edilen kardeş kromatid değişiminin ultraviyole ışınlar, viral enfeksiyonlar, iyonize edici radyasyon,

kemoterapötikler, sigara tiryakiliği gibi çeşitli fiziksel, biyolojik ve kimyasal faktörlerin etkisiyle arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır.

Bizim çalışmamızda ablasyon tedavisi için iyonize edici radyasyon alan olgulardan elde edilen kardeş kromatid değişimi sıklığı ile sağlıklı bireylerden elde edilen kardeş kromatid değişimi sıklığı arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda yapısal ve sayısal kromozom anomalileri bazı diferansiye tiroid kanserli hastalarda bildirilmiştir. Kromozom 10 en sıklıkla etkilenen kromozomken 1. ve 17. kromozomlarda da anomalileri olan vakalar bildirilmiştir(47).

Yine yapılan başka çalışmalarda, iyonize edici radyasyon tedavisi alan tiroid kanserli hastalarda en sık 4. ve 8. kromozomlarda translokasyonların meydana geldiği, mikronukleus, disentrik kromozom ve kardeş kromatid değişimi sıklığının anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (18, 22, 23, 24, 25, 26).

Çalışmamızda konvensiyonel sitogenetik yöntemlerle değerlendirilen olgularda kromozom translokasyonları gözlenmediği gibi, kardeş kromatid değişimi sıklığı açısından yapılan değerlendirmeler sonucu anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Olguların bazılarında gözlenen disentrik kromozomların değerlendirilmesi amacıyla daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Kromozom kırıklarının ekzojen ve endojen faktörler etkisiyle olmak üzere iki şekilde meydana gelmektedir. Ekzojen faktörler; iyonize edici radyasyon başta olmak üzere fiziksel etkenler, virüsler gibi biyolojik ajanlar ve alkilleyici maddelerle klastojenlerin dahil olduğu kimyasallardır. Endojen faktörler ise DNA replikasyonu sırasında meydana gelen ve tamir edilemeyen hatalardır (27, 28). Endojen ve ekzojen faktörler sonucu meydana gelen kromozom kırıkları tamir edilmediği takdirde translokasyon, delesyon ve inversiyon başta olmak üzere çeşitli kromozom yeniden düzenlenmelerine yol açabilmekte, hatta hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir.

Çalışmamızda kromozom kırık sıklığını değerlendirmek için yapılan deneyler sonucu anlamlı bir artış gözlenmemiştir.

Yapılan birçok çalışmada olgularda lösemi gelişiminin alınan radyoaktif iyot miktarına ve tekrar sayısına göre değiştiği de bildirilmiştir.(32). Yüksek dozda (800 mCi ve fazlası) radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda lösemi geliştiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ortalama 150 mCi radyoaktif iyot alan bir hasta 50-75 rad radyasyona maruz kalmaktadır (12, 32).

Yaptığımız çalışmada 100-150 mCi radyoaktif iyot tedavisi alan hastalar değerlendirilmiş olup, yapılan iki aylık takip süresince bu hastalarda sitogenetik bakımdan herhangi bir lösemi gelişimi gözlenmemiştir.

Literatürde dokuların radyasyona duyarlılığının değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Mitoz yetenekleri fazla, sık rejenerasyon alan dokular ile genç hücrelerin radyasyona daha fazla duyarlı olduğu, kemik iliğinde radyasyona en duyarlı hücrelerin ise eritroid hücreleri olduğu, bunu miyeloid ve megakaryositlerin izlediği bildirilmektedir. Radyasyondan ikinci sıklıkla etkilenen kan hücrelerinin lökositler olduğu ve lösemi riski nedeniyle klinik açıdan önemli olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada radyoaktif iyot tedavisinden 1 ay sonra lökosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı, yaklaşık %35 oranında bir azalma, 3.ayda tedavi öncesi değerlere döndüğü bildirilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise bölgesel ışın tedavisi alan 8 hastada periferik kan hücreleri ile kemik iliği hücrelerindeki değişiklikler incelenmiş ve tedavi başladıktan 2 ay sonra lökosit değerlerinde %37 oranında bir düşüş saptanmıştır. 4 ay sonra ise lökosit değerlerinde bir yükselme tespit edilmiştir. Lökosit altgruplarından en çok etkilenen hücrelerin ise lenfositler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iyonize edici radyasyona maruz kalan lenfositlerin kromozom anomalileri meydana getirdiği bilinmektedir (32).

Yaptığımız çalışmada ablasyon tedavisi nedeniyle iyonize edici radyasyona maruz kalan olgularda, mitotik indeks açısından sadece lenfositleri değerlendirdik. Mitotik index hesaplamaları sonucu elde edilen değerlerin 15.gün ve 1.ayda giderek düştüğü, 2. ayda ise tedavi öncesi değerlere çıktığı saptanmıştır.

Ablasyon tedavisinde I-131 kullanımının infertilite, abortus ve major konjenital anomalilerde artış meydana getirdiği yönünde bir bulgu yoktur. Ancak kadın hastalar tedavi sırasında hamile olmamalı ve tedaviden en az 6 ay-1 yıl sonrasında gebelik planlanmalıdır (92).

Sonuç olarak; tiroid kanserinde uygulanan tek doz radyoaktif iyot tedavisinin hastalar üzerindeki etkisinin kromozom kırıkları, kardeş kromatid değişimi ve klasik sitogenetik yöntemlerle değerlendirildiği bu çalışmamızda, radyoaktif iyot tedavisinin kromozom kırıklarında ve kardeş kromatid değişimi sıklığında anlamlı bir artış meydana getirmediği gözlenmiştir. Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle yapılan değerlendirmeler sonucu herhangi bir kromozom yeniden düzenlenmesi gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak tedavinin güvenli bir şekilde

uygulanabileceğini söyleyebiliriz. Yine de literatürde daha önce bildirilen veriler değerlendirildiğinde daha yüksek sayılı hasta çalışmaları yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hesaplanan mitotik index sonucu gözlenen ilk 1 aydaki düşüş ve 2. ayda tedavi öncesi değerlere geri artış literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir.

**KAYNAKLAR**

1. İşgör, A.: Anatomi. Tiroit hastalıkları ve cerrahisi, (derleyen) İşgör A., İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Şti, Sf: 528-540, 2000.
2. Sadler, GP., Clark OH, Thyroid and Parathyroid, Principles of Surgery, 7 th edition. New york mcgraw hill chap: 36, 1999.
3. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Int Ed: Skandalakis JE, Greece, Paschalidis Medical Publications. 1–116, 2004
4. Skandalakis JE, skandalakis PN, Skandalakis LJ, Anatomy of the thyroid gland in surgical anatomy and technique new york springer-verlang 31-44, 1995.
5. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. In: Endokrin Sistem Anatomisi. İstanbul, Nobel. 60-127, 2003.
6. Moore KL. The Neck. In: Clinically Oriented Anatomy. 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins. 783–852, 1992
7. Mehmet Y, İmer O, Hakkı D: İnsan Embriyolojisi, Nobel Tıp. Baskı 6, 230–233, 2002
8. Guyton AC: Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İn: Arthur C (ed). Tıbbi Fizyoloji.3.baskı. Nobel/W.B.Saunders. İstanbul. 2: 1293–1309, 2001
9. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. In: Sayek İ.(ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. Bölüm:15: 1523–1524, 1996
10. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. Appleton&Lange. 413-420, 1992



11. Schlumberger MJ, Medical Progress. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Review Article. *New Eng J Med*, 338:5,297-306, 1998
12. Şengöz T, Diferansiyel Tiroid Kanseri Tanılı I-131 Ablasyon Tedavisi Verilen Hastalarda Hastaya ve Hastalığa ait Faktörlerin Ablasyon Başarısı Üzerine Etkileri (Uzmanlık Tezi): Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalı, İzmir, 2010
13. Nascimento, Ana C.H. et al. (2010) I-131 Biokinetics and Cytogenetic Dose Estimates in Ablation Treatment of Thyroid Carcinoma, *Health Phys.* 99(4):457– 463; 2010
14. Düren, M. Tiroid Kanseri, Nobel Tıp. İstanbul, S: 12-40, 2005
15. Aras, T. Kıratlı P, Sarı O, Güler N. (2011) Effectiveness of I-131 Treatment in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma, *Genel Tıp Dergisi*, 11(2):77-80, 2011
16. Özalp, E. (1994) Diferansiyel Tiroid Kanseri Olgularında Rezidü Doku ve Dozun Ablasyon Başarısına Etkisi, *Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of The Faculty of Medicine. Vol. 47:663-670, 1994*
17. Düşman, E. et al. Mutagenicity of Diagnostic and Therapeutic Doses of Radiopharmaceutical Iodine-131 in Wistar Rats, *Radiat Environ Biophys* 50:579–584, 2011
18. Sundaram, P.S., Transient Cytotoxicity of I-131 Beta Radiation in Hyperthyroid Patients Treated With Radioactive Iodine, *Indian J Med Res* 133, April 2011, pp401-406, 2011
19. Chow SM. Side effects of high-dose radioactive iodine for ablation or treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J HK Coll Radiol*, 8:127-35. 2005
20. Gutiérrez S, Carbonell E, Galofré P, Creus A, Marcos R. Cytogenetic damage after I-131-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the

- micronucleus test. Eur J Nucl Med, 26:1589-96, 1999
21. Tofani A, Sciuto R, Cioffi RP, Pasqualoni R, Rea S, Festa A, Gandolfo GM, Arista MC, Maini CL. Radioiodine induced changes in lymphocyte subsets in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med, 26:824-9, 1999
  22. Ramirez MJ, Puerto S, Galofre P, Parry EM, Parry JM, Creus A, et al. Multicolor FISH Detection of Radioactive Iodine Induced 17ce-p53 Chromosomal Breakages in Buccal Cells from Therapeutically Exposed Patients. Carcinogenesis, 21:1581-6, 2000
  23. Monteiro Gil O, Oliveira N.G, Rodrigues A.S et al, Cytogenetic alterations and oxidative stress in thyroid cancer patients after iodine-131 therapy. Mutagenesis vol.15 no.1 pp.69-75, 2000
  24. Sara Gutierrez, Elisabet Carbonell, Pere Galofre, Amadeu Creus and Ricardo Marcos, Low sensitivity of the sister chromatid exchange assay to detect the genotoxic effects of radioiodine therapy. Mutagenesis vol.14 no.2 pp.221–226, 1999
  25. Frigo A, Dardano A, Danese E, Davi M.V, Moghetti P, Chromosome Translocation Frequency after Radioiodine Thyroid Remnant Ablation: A Comparison between Recombinant Human Thyrotropin Stimulation and Prolonged Levothyroxine Withdrawal, J Clin Endocrinol Metab.,94(9):3472–3476, September 2009
  26. Rodrigues et al.: Low Dosage of 131-I Effects on chromosomes Yale Journal of Biology and Medicine 76, pp. 109-115, 2003
  27. Alberts B, editor. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York and London: Garland Science; 2002.
  28. Gürsel İ.M., Atopik Dermatitli Hastalarda Kromozom İnstabilitesinin Kardeş Kromatid Değişimi Yöntemi ve Diepoksibütan ile İndüklenecek İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi): İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, İstanbul, 2009

29. Hacıhanefioğlu S. Bazı Viral Hastalıkların Kromozomlara Etkisinin Çesitli Sitogenetik Yöntemlerle İncelenmesi, Doktora Tezi. İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul; 1984.
30. Minuto F, Barreca A, del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein contentin human thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab, 68:621-626, 1989
31. Aydın E: Diferensiye Tiroid kanserlerinin Tedavisinde Tamamlayıcı Tiroidektominin Yeri (Uzmanlık Tezi): İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalı, İstanbul, 2001
32. Ergün H, Tiroid Kanserli Olgularda Radyoaktif İyod Tedavisinin İmmün Sistem ve Hematolojik Sistem Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi): Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 1998
33. Robbins and Kumar. Basic Pathology.4th chapter 20.684-687. Published by W.B Saunders Company, Philedelphia 1987.
34. Parkin DM, Muir CS, Whelan SIL. Cancer incidance in five continents. Volume 6. IARC Scientific Publication 120, İnternational Agency for Research on Cancer, Lyon. 1992.
35. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM. A national cancer database report on 53.856 cases of thyroid carcinoma terated in the U.S 1985-1995. Cancer, 82:2638-48, 1998
36. Levy F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe 1990-1994 and an overwiev of trends from 1955-1994. Eur J Cancer, 35:1477-1516, 1999

37. Robbins, J., Merino, M.J., Boice, J.D. et al: NIH Conference Thyroid Cancer. *Ann. Intern. Med.*, 115:133-147, 1991
38. DeGroot LJ: Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid, *J. Clin. Endocrin, Metab*, 69:955-930, 1989
39. Rone, E., Modan, B., Preston, D. Et al: Thyroid Neoplasia Following Low-Dose Radiation in Childhood. *Radiat. Res.*, 120:516-521, 1989
40. Bizzozero, O.J., Johnson, K.G., Ciocco, A.: Radiation-Related Leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964 *N.Engl.J.Med.*, 274:1095-2001, 1966
41. Schenider, A.B., Ron, E., Lubin, J. Et al: Dose Response Relationships for Radiation Induced Thyroid Cancer and Thyroid Nodules. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 77:362-370, 1993
42. Sridama, V., Hara, Y., Fauchet, R. et al: Association of Differentiated Thyroid Carcinoma with HLA-DR7 Cancer, 56:1086-1091, 1985
43. Spitz, M.R., Sider, J.G., Katz, R.L. et al: Ethnic Patterns of Thyroid Cancer Incidence in the U.S. 1973-1981 *Int. J.Cancer*, 42:549-555, 1988
44. Bell B., Mazzeferri, E.L.: Familial Adenomatous Polyposis (Gardner' Syndrome) and Thyroid Carcinoma. *Dig. Dis. Sci.*, 38: 185-189, 1993
45. Carney, J.A., Hruska, L.S., Beauchamp G.D. et al: Dominant Inheritance of The Complex Of Myxomas, Spotty Pigmentation and Endocrine Over Acvtivity. *Mayo Clin. Pro.*, 61:165-170, 1986
46. Thyresson, H.N., Doyle, J.A.: Cowdens' disease. *Mayo Clin. Proc.*, 56:179-180, 1981
47. Rosen, I.B., Anderson, I., Musclow, C.E.: The Factor of Factor-XI Deficiency in The Thyroid Neoplasia. *Surgery*, 100:1062-1066, 1986

48. McDonald, M., Maynard, S., Sheldon, S. Et al: Unbalanced 5;16 Translocation in Boy With Papillary Thyroid Carcinoma. *Am. J. Med. Gen.*, 49:288-292, 1994
49. Herrmann, M.A., Hay, I.D., Bartelt, D.H. et al: Cytogenetic and Molecular Genetic Studies of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *J.Clin. Invest.*, 88:1596-1603, 1991
50. Pierotti. M.A., Sahtoro, M, Jenkins, R.B. et al: Characterization of an Inversion on the Long Arm of Chromosom 10. *Proc. Natl. Acad. Sci.USA*, 89:1616-1620, 1992
51. Pemberton. J.I.: A Clinical Consideration. *Ann. Surg.*, 87:369-375, 1981
52. Santoro, M., Sabino, N., Ishizaka, Y. Et al: Involvement of RET Oncogene in Human Tumours. *Br.J.Cancer*, 68:460-464, 1993
53. Bongarzone, I., Butti, M.G., Coranelly, S. Et al: Frequent Activation of Ret Protooncogene by Fusion With a New Activating Gene in Papillary Thyroid Carcinomas. *Cancer Res.*, 106:139-144, 1988
54. Dobashi. Y. Sakamoto, A., Suqimura H. Et al: Overexpression of P53 as a Possible Prognostic Factor in Human Thyroid Carcinoma. *Am. J.Surg. Path.*, 17:375-278, 1993
55. Luo. W., Matsuo, K., Nagayana, Y. Et al: Immunohistochemical Analysis of Expression of nm23 H1/Nuclocide Diphosplate Kinase in Human Thyroid Carcinomas. *Thyroid*, 3:105-110, 1993
56. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Editions Nucleon. Paris,1999.
57. Mc Tiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. *Cancer Res.*, 47:292-95., 1987
58. Edmonds, Cj., Smith, T.: The Long-Term Hazards of The Treatment of Thyroid Cancer

- With Radioiodine. *Br. J. Radiol*, 59:45-51, 1986
59. Allo, M.D., Christianson, W., Koivunnen. D.: Not All Occult Papillary Carcinomas are Minimal. *Surgery*, 104:971-975, 1988
60. Hiasa, Y., Kiathori, Y., Konishi, N. Et al: Chemical Carcinogenesis in Thyroid Gland. *Toxicology*, 64:389-392, 1992
61. Halliquist, A., Hardell, L., Degerman, A. et al: Occupational Exposures and Thyroid Cancer. *Eur. J. Cancer Prew.*, 2:345-349, 1993
62. Schneider AB, Ron E, Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven., 902-909, 1996
63. Francheski S. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog.*, 4:25-52, 1993
64. Frich L, Akslen LA, Glatte E. Increased risk of thyroid cancer among Norwegian women married to fishery workers-a retrospective cohort study. *Br J Cancer*, 76:385-389, 1997
65. Langis SH, Murray T, Bolden S. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin*, 49:8, 1999
66. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification thyroid tumors. :a commentary on the second edition. *Cancer*, 63:908-911, 1989
67. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*, 61:978-996, 1986
68. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 85:252-254, 1998

69. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg*, 174:474-476, 1997
70. Gnepp DR, Ogozalek JM, Heffes CS. Fat containing lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol*, 13:605-612, 1989
71. Isarangkul W. Dense fibrosis. Another diagnostic criterion for papillary thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 117:645-646, 1993
72. Guiter GE, DeLellis RA. Multinuclear giant cells in papillary thyroid carcinoma. A morphologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*, 106:765-768, 1996
73. Vickery AL, Carcangiu ML, Johannessen JV. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol*, 2:90-100, 1985
74. Düren M, Tiroid Kanseri. İn:Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi patoloji, *Nobel Tıp.*, 35-48, 2005
75. Chan JK, Saw D. The grooved nucleus . The useful diagnostic criterion on papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol*, 10:672-679, 1986
76. Rassael H, Thompson LD, Heffess CS. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic correlation of 90 cases. *Eur Arc Otorhinolaryngol*, 255:462-467, 1998
77. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic pathology 6 ed. W. B. Saunders Company, No:650-653, 2000
78. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. Clinical importance, surgical treatment and follow-up study. *Cancer*, 66:2306-2312, 1990

79. Alberada M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid*, 8:385-391, 1998
80. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Pathol*, 22:1512-1520, 1998
81. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J cancer*, 48:28, 1991
82. Leek, K., Lore, J.: The Treatment of Metastatic Thyroid Disease. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 23:475-492, 1990
83. Rosen, I., Sutcliffe, S., Gospodorowicz, M. Et al: The Role of Surgery in The Management of Thyroid Lymphoma. *Surgery*, 104:1095-1100, 1988
84. Thyroid Nodule Task Force. AACE clinical practice guidelines for the diagnostic and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.*, 2:78-84, 1996
85. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endoc Med*, 86:4:1447-1463, 2001
86. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favera A, Girelli ME. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med*, 34:1626-163, 1993
87. Düren M, Tiroid Kanseri. İn:Diferansiye tiroid kanserlerinin Cerrahi Tedavisi, *Nobel Tıp*, 19-29, 2005
88. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-1991. *Cancer*, 79:564-573, 1997



89. Sarı O, Serdengeçti M, Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda I-131 tedavisinde yeni yaklaşımlar. Genel Tıp Derg 2002; 12(2):75-80.
90. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. J Nucl Med, 46 Suppl 1:4-12, Jan 2005
91. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 71:414, 1990
92. Özyeğin M.A: Diferansiye Tiroid Kanserinde Postoperatif Tedavi ve Takip İn: Tiroid Kanseri Ed: Düren M. Nobel Tıp, 77-81, 2005
93. Mazzeferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr; 86(4):1447-1463.
94. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Dec; 83(12):4195-4203.
95. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control: JMCC 2000;7(3):229-239.
96. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement – techniques, clinical benefits and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:841.
97. Amdur RJ, Mazzaferri EL. I-131 Therapy in a patient with a small thyroid remnant. İn:Essentials of Thyroid Cancer Management Ed: Amdur RJ, Mazzaferri EL., 247-257, 2005

98. Moser E, Fristch S, Braun S. Thyroglobulin and I-131 uptake of remaining tissue in patients with differentiated carcinoma after thyroidectomy. *Nucl Med Commun*, 9:262-266, 1988
99. David S. Cooper. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 19, Number11, 2009.
100. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Cummings D, Aden MD. Radioiodine-131 Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer- A Quantative Radiation Dosimetric Approach:Outcome and Validation in 85 Patients. *J Nucl Med*, 33:1132-1136, 1992
101. Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, Monzani F, Ferdeghini M. Radioiodine ablation: when and how. *Q J Nucl Med Mol Imaginig*, 53:473-481, 2009
102. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A. A Comparison of 1850 MBq (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) I-131 administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differanted thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:3542-3546, 2007
103. Liel Y. Preperation for radioactive iodine administration in differantiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol, Oxford*, 57:523-527, 2002
104. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun*, 27:627-632, 2006
105. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Cecceralli C, Agate L. Ablation of thyroid remnants with 30 mCi I-131: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:4063-4068, 2002

106. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:1666-1673, 2004
107. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq Iodine-131 in postoperative residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 32:252-254, 1991
108. Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J. I-124 positron emission tomography dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin*, 46:121-128, 2007
109. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. I-131 activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:28-38, 2007
110. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Eng J Med*, 309:937-941, 1983
111. Özdoğan M, Güllü S. Derleme (Review): Diferansiyel tiroid kanserinin tanı, tedavi ve takibi. *Endokrinolojide Diyalog*, 2: 107-119, 2006
112. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital Experience. *Br J Radiol*, 57:323, 1984
113. Pochin EE. Radioiodine therapy of thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.*, 1:503, 1971
114. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 56(4):1067-1072, Jul, 2003

115. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary/follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg*, 160:341-343, 1990
116. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am*, 19: 545- 576, 1990
117. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab*, 82:2037-2043, 1997
118. Livolsi V, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*, 4:233-236, 1994
119. Burçak G. Hormonlar. In: Onat T, Emerk K. (eds). *Temel Biyokimya*. 2. baskı, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 722-724, 1977
120. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH (rhTSH) in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*, 143:557-563, 2000
121. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol*, 119: 373- 80, 1988
122. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 97: 418- 428, 1994
123. Deviren A. *Genel Genetik*. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayın No:243; 2002
124. Cooper GM. *The Cell - A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA), USA: Sinauer Associates Inc.; 2000.

125. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell JE. *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman & Co.; 1999.
126. Özdemir B, Diferensiye Tiroid Kanserlerinde İki Ameliyat Arasında Geçen Sürenin Morbiditeye Etkisi (Uzmanlık Tezi), Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim dalı, Ankara, 2003
127. Deviren A. Hematolojik Malinitelerde Sitogenetik İnceleme. Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maliniteler. İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum No: 45: 75-81, 2005

## ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



Sayı: B.30.2.İST.0.30.90.00/ 29619  
Konu:



İSTANBUL  
2012

Temel Tıp Bilimleri Bölümü  
Başkanlığına

İstanbul ...../...../.....

08 Ekim 2012

İLGİ: 11.07.2012 tarihli, 1299 sayılı yazımıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof.Dr.Ayhan DEVİREN'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Seda ÖDEN'in yürütücülüğünde Prof.Dr.Bedii KANMAZ ve Prof.Dr.Mustafa DEMİR'in yardımcı araştırmacılığında "Ablasyon Tedavisi Alan Tiroid CA Hastalarına Ait Perifer Kanların İyot-131 Uygulamasını Takiben Tedavi Öncesi ve Sonrası Sitogenetik Olarak İncelenmesi" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 02 Ekim 2012 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri ( BAP) desteği alınması koşuluyla ,etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:  
1 dosya

Prof.Dr.Fatih ALTINDAŞ  
Dekan Yardımcısı ve Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazınızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL  
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Seda	<b>Soyadı</b>	Öden
<b>Doğ.Yeri</b>	Merkez, Balıkesir	<b>Doğ.Tar.</b>	05.01.1988
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	27898238186
<b>Email</b>	sedaodenseda@gmail.com	<b>Tel</b>	05557667190

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	Eskişehir Osmangazi Üni.Fen Edebiyat Fak. Biyoloji Bölümü	2010
<b>Lise</b>	Fatma Emin Kutvar Anadolu Lisesi – Balıkesir	2006

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	-	-	-
<b>2.</b>	-	-	-
<b>3.</b>	-	-	-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	66	
<b>İspanyolca</b>	Orta	Orta	Orta		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	64	65	63
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	Çok iyi
Power Point	Çok iyi
Excel	Çok iyi

**Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri**

- 1) S. Öden, A. Çırakoğlu, D. Kuru, Ş. Yılmaz, Y.T. Argüden, Ş. Öngören, T. Soysal, S. Hacıhanefioğlu, A. Deviren. idic(X)(q13) Kromozom Bulgusuna Sahip Olgu Sunumu. XII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi Bildiri Kitabı, p:95, 2011
- 2) Hematolojik Genetik Sempozyumu Katılım Sertifikası, Ege Üniversitesi - 12.2013
- 3) Gen'ETİK Sempozyumu Katılım Sertifikası, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği - 12.2012
- 4) Classic and Modern Methods for Molecular Diagnostic in Human Pathology , Transilvania University, Brasov-Romania - 27.05.2011
- 5) Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi Katılım Sertifikası, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği - 30.10.2011
- 6) 2009-2010 Güz Yarıyılı Yüksek Şeref Belgesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi - 15.02.2010
- 7) 2008-2009 Bahar Yarıyılı Yüksek Şeref Belgesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi - 20.06.2009

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Windsurf, Yelken, Seyahat, Kültürel Etkinlikler, Spor