



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİNDEKİ TİROİD KANSERİ TANISI ALAN OLGULAR VE
BARSAK MİKROBİYOTA İLE İLİŞKİSİNİN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KENAN GÖZAL

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİNDEKİ TİROİD KANSERİ TANISI ALAN OLGULAR VE
BARSAK MİKROBİYOTA İLE İLİŞKİSİNİN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KENAN GÖZAL

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. N. ZAFER CANTÜRK

Etik Kurul Onay No: KÜ GOKAEK-2022/10.09

BAP Proje Kodu: 2022-3106

KOCAELİ-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TİROİD BEZİ	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Tiroid Embriyolojisi.....	3
2.1.3. Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi	5
2.1.4. Tiroid Anatomisi	7
2.1.5. Tiroid Hastalıklarında Tanısal İncelemeler	10
2.1.5.1. Ultrasonografi.....	11
2.1.5.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	13
2.1.6. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları	15
2.1.7. Tiroid Bezi Neoplazmları.....	16
2.1.7.1. Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi.....	18
2.1.7.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	18
2.1.7.3. Tiroid Kanseri Patogenezi.....	19
2.1.7.4. Tiroid Kanserinde Klinik Bulgular.....	21

2.1.7.5. Tiroid Kanserinde Histoloji.....	21
2.1.7.5. Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler.....	26
2.1.8. Tiroidektomi Komplikasyonları	33
2.2. TİROİD KANSERİ VE BARSAK MİKROBİYATASI ARASINDAKİ İLİŞKİ..	35
2.2.1. Mikrobiyata	37
2.2.2. Mikrobiyata Disbiyozisinin Kanser Üzerine Etkileri.....	37
2.2.2.1. p53'ün Bozulması	37
2.2.2.2. Genomik Kararsızlık ve DNA Hasarı.....	37
2.2.2.3. Endojen ve Eksojen Bileşiklerin Metabolizması.....	38
2.2.2.4. Proinflamatuvar Yolların Aktivasyonu.....	39
2.2.2.5. Bağışıklık Sistemi Düzensizliği.....	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.ÇALIŞMANIN EVRENİ VE HASTA SEÇİMİ	40
3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	44
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇ.....	65
7.KAYNAKLAR.....	66

TEŞEKKÜR

Büyük bir heyecanla başladığım uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, tezim konusunda emeklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Kocaeli Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Nuh Zafer Cantürk, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nihat Zafer Utkan, değerli hocalarım Prof. Dr. Turgay Şimşek, Prof. Dr. İ. Erdem Okay, Prof. Dr. Anıl Çubukçu, Prof. Dr. Oğuzhan Büyükgebiz , değerli ağabeyim Doç. Dr. S. Ata Güler, , her türlü desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Dr. Öğr. Üyesi Oktay Yirmibeşoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Enes Şahin hocalarıma, bu uzun süreçte birlikte yol aldığım, ailemden çok birlikte vakit geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın boyunca bana destek olan ve güvenen, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme ve sevgili Zeynep Özaslan'a , tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteği ve sevgisiyle yanımda olan, varlığıyla bana güç veren, hayatımdaki en büyük şansım sevgili eşim Selin GÖZAL'a

Teşekkür ederim.

Kenan GÖZAL

KISALTMALAR

131I: İyot-131

ATA: Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association)

ATP: Adenozin Trifosfat

B6: Vitamin B6

BRAF: B-Raf proto-onkogen

BMI: Vücut Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA: Kanser

CagA: Helicobacter pylori tarafından üretilen virülans faktörü

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO)

E: Erkek

ERK: Ekstraselüler Sinyal ile İlgili Kinaz (Extracellular signal-regulated kinase)

GİS: Gastrointestinal Sistem

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HMG-CoA: Hidroksi Metilglutaril Koenzim A

iPTH: İnteraktif Paratiroid Hormonu

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

K: Kadın

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz)

MEK: Mitogenle Aktive Edilen Kinaz (Mitogen-activated kinase)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MIT: Monoiyodotirozin

NIFTP: İnvazif Foliküler Tiroid Neoplazması, Papiller-benzeri Nükleer Özelliklere Sahip
(Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features)

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa-B

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi (Positron Emission Tomography)

p53: "Genomun bekçisi" olarak bilinen tümör baskılayıcı protein

RET: Rearrange Edilen Tirozin Kinaz (Rearranged tyrosine kinase)

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RLS: Rekürren Laringeal Sinir

RAS: RAt Sarkomu (Rat sarcoma)

SEER: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (Surveillance, Epidemiology, and End Results)

TBG: Tiroid Bağlayıcı Globulin

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TLR: Toll Like Receptor

TRK: Tropomiyozin Reseptör Kinaz (Tropomyosin receptor kinase)

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TPO: Tiroid Peroksidaz

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

USG: Ultrasonografi

VacA: *Helicobacter pylori* tarafından üretilen toksin (Vacuolating Cytotoxin A)

G*power: Güç analizi yapmak için kullanılan yazılım



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid USG ile Saptanan Nodüllerin Özelliklerine Göre Malignite Gelişme Oranları.....	12
Tablo 2: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'ne göre Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarında Önerilen Sitolojik Terminoloji.....	14
Tablo 3: 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tiroid Neoplazmaları Sınıflandırması.....	16
Tablo 4: Papiller, foliküler, kötü farklılaşmış, Hürthle hücreli ve anaplastik tiroid kanseri primer tümörün T sınıflaması.....	29
Tablo 5: Papiller, foliküler, kötü farklılaşmış, Hürthle hücreli ve anaplastik tiroid kanseri Bölgesel lenf nodları (N) sınıflaması.....	30
Tablo 6: Papiller, foliküler, kötü farklılaşmış, Hürthle hücreli ve anaplastik tiroid kanseri uzak metastaz (M) sınıflaması.....	30
Tablo 7: Prognostik evre grupları.....	30
Tablo 8: PCR Karışımı.....	42
Tablo 9: PCR Koşulları.....	42
Tablo 10: Kütüphane dizilemesi.....	44
Tablo 11: Demografik bilgiler	47
Tablo 12: Tiroid Kanseri Tipleri ve invazyon durumu	48
Tablo 13: Tümörlü Doku, Normal Doku ve Gaita örneklerinden izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Familyaları.....	52

Tablo 14: Tümörlü Doku ve Normal Doku örneklerinden izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Familyaları.....	54
Tablo 15: Tümörlü Doku, Normal Doku ve Gaita örneklerinden izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Genusları.....	55
Tablo 16: Tümörlü Doku ve Normal Doku örneklerinden izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Genusları.....	56
Tablo 17: Tümörlü Doku, Normal Doku ve Gaita örneklerinden izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Speciesleri.....	57
Tablo 18: Tümörlü Doku ve Normal Doku örneklerinden izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Speciesleri.....	58

ŞEKİL VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1: Papiller tiroid karsinomunda mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal kaskadının şematik gösterimi.....	20
Grafik 1: Tümörli Tiroid dokusu örneklerinin Genus Analizi.....	49
Grafik 2: Normal Tiroid dokusu örneklerinin Genus Analizi.....	50
Grafik 3: Gaita Örneklerinin Genus Analizi	51
Grafik 4: Tümörlü Normal ve Gaita Örneklerinin Family Analizi	52
Grafik 5: Streptococcaceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	59
Grafik 6: Clostridiaceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	59
Grafik 7: Acetobacteraceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	60
Grafik 8: Bifidobacteriaceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	60
Grafik 9: Neisseria isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	61
Grafik 10: Streptococcus isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	61
Grafik 11: Prevotella isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....	62

Grafik 12: Lactobacillus isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....62

Grafik 13: Butyricimonas isimli bakteri Genusunun normal tiroid dokusunda tümörli tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....63

Grafik 14: *Propionibacterium acnes* isimli bakteri Speciesinin tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik.....63



ÖZET

Amaç: Bağırsak mikrobiyomu, sağlıklı bir insan vücudu için son derece önemli olup özellikle bağışıklık ve endokrin sistemler üzerinde kritik bir rol oynamaktadır. Tiroid kanseri ve tiroid nodülleri, tiroid bezi ile ilişkili en yaygın endokrin hastalıklardır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının, tiroid homeostazını etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, bağırsak mikrobiyotası, intratümöral mikrobiyom ve tiroid karsinomu gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde papiller tiroid kanseri tanısı alan ve cerrahi tedavi planlanan hastalar arasından belirlenen kriterlere uygun bireylerden gaita örnekleri ile peroperatif olarak alınan tümörlü ve tümörsüz tiroid doku örnekleri incelendi. Mikrobiyota analizi yapılarak hasta özellikleri ile mikrobiyota profilleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, preoperatif biyopsi sonuçları, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, tiroid kanserinin histolojik alt tipi ve evresi gibi demografik ve klinik verileri prospektif olarak toplandı. Mikrobiyota analizi 16S ribozomal RNA gen dizilimi yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 13'ü kadın (%86,7) ve 2'si erkek (%13,3) olmak üzere toplam 15 tiroid kanseri hastası dahil edildi. Hastaların normal tiroid dokusu, tümörlü tiroid dokusu ve bağırsak mikrobiyotası karşılaştırılıp, intratümöral tiroid mikrobiyotası ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki incelendi. Streptococcaceae, Clostridiaceae, Acetobacteraceae ve Bifidobacteriaceae familyalarının tümörlü dokuda normal dokuya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Neisseria, Streptococcus, Prevotella ve Lactobacillus cinsleri tümörlü dokuda normal dokuya göre anlamlı derecede fazla saptanırken, Butyricimonas cinsi normal dokuda tümörlü dokuya kıyasla daha fazla bulundu ($p<0,001$). Ayrıca, Propionibacterium acnes tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,045$).

Sonuç: Çalışmamızda, tiroid kanseri hastalarının bağırsak mikrobiyotası ile tümörlü tiroid dokusunun mikrobiyotasında önemli farklılıklar olduğu saptandı. Bu mikrobiyal değişiklikler, bağırsak mikrobiyotası ile tiroid kanseri patogenezi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, klinik tanıyı destekleyerek tiroid kanseri tedavisini kolaylaştıracak potansiyel probiyotiklerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.



ABSTRACT

Objective: The gut microbiome plays a crucial role in maintaining a healthy human body, particularly in the immune and endocrine systems. Thyroid cancer and thyroid nodules are the most common endocrine diseases related to the thyroid gland. In recent years, the gut microbiota has been shown to be a significant factor influencing thyroid homeostasis. This study aims to investigate the relationship between the gut microbiota, intratumoral microbiome, and the development of thyroid carcinoma.

Materials and Methods: Patients diagnosed with papillary thyroid cancer and scheduled for surgery at our clinic were selected based on specific criteria. Stool samples, as well as tumor and non-tumor thyroid tissue samples obtained perioperatively, were analyzed. A microbiota analysis was performed to evaluate the relationship between patient characteristics and microbiota profiles. Demographic and clinical data, including age, sex, thyroid function tests, preoperative biopsy results, tumor size, lymph node involvement, histological subtype, and cancer stage, were collected prospectively. Microbiota analysis was conducted using 16S ribosomal RNA gene sequencing.

Results: A total of 15 thyroid cancer patients, including 13 females (86.7%) and 2 males (13.3%), were included in the study. Normal thyroid tissue, tumor tissue, and gut microbiota were compared, and the relationship between intratumoral thyroid microbiota and gut microbiota was examined. The families *Streptococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Acetobacteraceae*, and *Bifidobacteriaceae* were found to be significantly higher in tumor tissue compared to normal tissue ($p < 0.001$). Similarly, the genera *Neisseria*, *Streptococcus*, *Prevotella*, and *Lactobacillus* were significantly more abundant in tumor tissue than in normal tissue, whereas the genus *Butyrivibrio* was more prevalent in normal tissue compared to tumor tissue ($p < 0.001$). Additionally, *Propionibacterium acnes* was significantly higher in tumor tissue than in normal tissue ($p = 0.045$).

Conclusion: Our study revealed significant alterations in the gut and tumor microbiota of thyroid cancer patients. These microbial changes may help elucidate the relationship between the gut microbiota and thyroid cancer pathogenesis. Furthermore, they may contribute to improving clinical diagnosis and support the development of potential probiotics that could facilitate thyroid cancer treatment.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2020'de dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni vaka ve 10 milyon kanser ölümü olmuştur. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre 586.202 (%3) vaka tiroid kanseri tanısını almış ve en sık görülen 11. Kanser olarak bildirilmiştir. Tiroid kanserine bağlı mortalite ise 43.646 (%0,4) olarak bildirilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında bu hastaların 137.287 erkek; 448,915 kadın vaka bildirilmiştir. Mortalite açısından bakıldığında ise 15,906 erkek vaka 27,740 kadın vaka kaybedilmiştir. Kadınlarda tiroid kanseri görülme ve mortalite oranı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur [1]. 2022 yılı bakıldığında ise Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre 821,173 (%4,1) vaka tiroid kanseri tanısını almış ve en sık görülen 7. Kanser olarak bildirilmiştir. 2020-2022 yılları kıyaslandığında tiroid kanseri görülme oranının arttığı görülmektedir. Tiroid kanserine bağlı mortalite ise 47,485 (%0,5) olarak bildirilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında bu hastaların 206,487 (%4,6) erkek; 614,686 (%13,6) kadın vaka bildirilmiştir (E:K=2.95). Mortalite açısından bakıldığında ise 17,244 erkek vaka 30,241 kadın vaka kaybedilmiştir [2]. Türkiye'de DSÖ verilerine göre 240 013 kanser vakası görülmektedir. Bu hastaların 132 476'si erkek 107 537 kadın vaka olarak bildirilmiştir. En sık görülen kanser sıralamasında tiroid kanseri 15176 (%6,4) vaka ile 5. sırada yer almaktadır (sırasıyla akciğer kanseri %17,1, meme kanseri %10,5, kolorektal kanser %9, prostat %7,2 tiroid kanseri %6,4). Mortalite oranı ise 867 (%0,67) olarak bildirilmiştir. Bu hastaların 6,2'si erkek iken %24,6'sı kadın olarak bildirilmiştir. (E: K oranı. 4,29). Kadınlarda daha sık görülmektedir. Türkiye verilerine bakıldığında kadınlarda en sık %23,5 oran ile meme kanserini %11,6 oran ile tiroid kanseri izlemektedir [3].

İnsanlarda simbiyotik olarak yaşayan mikroorganizmalar giderek daha önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Bu mikroorganizmaların en büyük kısmı gastrointestinal sistemde bulunur. Konak ve mikrobiyota arasındaki simbiyotik ilişki "normobiyoz" olarak adlandırılır.

Bununla birlikte, "dysbiosis" olarak adlandırılan bu ilişkiyi bozan normal mikrobiyom içeriğindeki herhangi bir bozulma, konakçı için zararlı sonuçlara yol açabilir ve farklı hastalıkları teşvik edebilir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, yaş, ırk, diyet, maternal kolonizasyon ve hijyenin yanı sıra konak genetiği ve ksenobiyotiklere ve antibiyotiklere çevresel maruziyet gibi çeşitli iç ve dış faktörler tarafından belirlenir. Son araştırmalar, meme kanserli kadınların mikrobiyotasının sağlıklı kadınlardan farklı olduğunu ve bazı bakterilerin kanser gelişimi ve tedaviye farklı yanıtlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız; tiroid kanserli hastalarda, mevcut tiroid kanserli doku, normal tiroid dokusu ve gastrointestinal sistem mikrobiyotası arasındaki ilişkinin ortaya konularak bu ilişkinin tiroid kanserinin oluşmasındaki etkileri ve bu ilişkiye etki eden diğer faktörlerin incelenerek tiroid kanseri ile mikrobiyota arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktır.

Tiroid kanseri ve mikrobiyota ile ilişkisi eğer daha net bir şekilde ortaya konulabilirse bu aşamadan sonra tiroid kanserini önleme erken tanı almasını sağlama ve tedavi sürecinde yenilikler gündeme gelebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tarihçe

Tiroid bezinin tarihçesi, Çin efsanesine göre M.Ö. 2697 yılında Huang Ti'nin, tiroid bezinin büyümesiyle karakterize edilen guatrın tedavisinde deniz yosunu kullanımını tarif etmesine dayanmaktadır. "Tiroid" terimi, Yunanca "kapı" anlamına gelen (θύρα) veya kapıyı kapalı tutmaya yarayan, kapının önüne konulan taş benzeri nesne anlamındaki (θυρεός) kelimelerinden türetilmiştir [4]. Tiroid kıkırdağı ise Antik Çağ'da Galen ve diğer hekimler tarafından tanımlanmıştır.

Rönesans döneminde, tiroid bezi Leonardo Da Vinci, Vesalius, Michelangelo ve

Bartolomeo Eustachio gibi önemli figürler tarafından incelenmiştir. 1511 yılında Leonardo Da Vinci, Floransa'daki Santa Maria Nuova Hastanesi'nde gerçekleştirdiği insan anatomisi üzerindeki diseksiyon çalışmalarında tiroid bezini anatomik olarak tarif eden ilk kişi olmuştur [5]. 1656 yılında ise "thyroid" terimi, İngiliz anatomist Thomas Wharton tarafından insan vücudundaki salgı bezlerini tanımladığı "Adenographia" adlı eserinde kullanılmıştır.

Tarihte bilinen ilk tiroid cerrahisi, M.S. 952 yılında Abu Al-Qasim Al-Zahrawi, yaygın adıyla Albucasis, tarafından gerçekleştirilmiştir [6]. İlk tipik parsiyel tiroidektomi, 1791 yılında Fransız cerrah Pierre Joseph Desault tarafından hastaya başarılı bir şekilde uygulanmıştır. 1808 yılında Guillaume Dupuytren, tarihteki ilk total tiroidektomi ameliyatını gerçekleştirmiştir. Ardından, 1811 yılında William Blizard ve 1823 yılında Henry Earle, tiroidektomi cerrahisine katkıda bulunmuşlardır [5]. Günümüzde tıpta kaydedilen yenilikler ve teknolojik ilerlemeler sayesinde pek çok tiroid hastalığının tanı ve teşhisi kolaylaşmış olup, cerrahi ya da cerrahi dışı tedavi yaklaşımları ile hastalıkların yönetimi mümkün hale gelmiştir.

2.1.2.Tiroid Embriyolojisi

Tiroid bezi, gebeliğin 3. haftasında, özellikle 24. gününde ilkel ön bağırsaktan gelişmeye başlar ve bu embriyolojik süreç, gebeliğin 11. haftasında tamamlanır. Embriyolojik olarak tiroid bezi ilkel farinks ve nöroektodermal yapıdan köken alan nöral krest hücreleri olmak üzere iki ana kaynaktan gelişir [7]. Tiroid bezinin medial kısmı, yani primordiyal bölgesi, gebeliğin 3. haftasında farinks duvarının iç yüzeyindeki epitel hücrelerinin çoğalmasıyla oluşan bir çıkıntı olan "tuberkulum impar"ın kaudalinde, 1. ve 2. faringeal cepten türeyerek endodermal bir kanal meydana getirir. Aynı bölgede, dil kökünü oluşturacak bir diğer çıkıntı olan "copula" da gelişir. Tuberkulum impar ile copula arası "foramen çekum" olarak adlandırılır. Tiroid divertikülü göç ederken, tiroglossal kanal aracılığıyla foramen çekum ile bağlantısını sürdürür. Bu yapı giderek genişler, lobüle hale gelir ve bir dizi yapısal değişiklik geçirerek farenks tabanında, hyoid kemik, lingual kıkırdak ve trakea önünde son konumunu alır

[8].

Endodermal hücrelerden gelişen tiroid divertikülü, zamanla tiroid folikül hücrelerine farklılaşır. Ayrıca, faringeal 4. cepten köken alan lateral tomurcuk, nöroektodermal kökenli parafoliküler C hücrelerine dönüşerek kalsitonin üretiminde rol oynar [9].

Tiroid bezinin embriyolojik gelişiminde tiroglossal kistler, sinüsler, lingual tiroid, piramidal lob ve ektopik tiroid gibi çeşitli anomaliler oluşabilir. Tiroglossal kanal kistleri, konjenital servikal anomaliler arasında en yaygın görülenlerdendir ve tiroidin embriyolojik göçü sırasında orta hat boyunca, submental bölgeden suprasternal çentiğe kadar boynun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilse de genellikle hyoid kemiğe yakın alanlarda görülür. Bu kistler genellikle asemptomatik ve ağrısız olup, yutkunmayla hyoid kemiğin altında orta hat üzerinde fark edilir. Tiroglossal kanalın gebeliğin 5. haftasında kapanıp ve 8. haftada atrofiye uğrayarak kaybolması beklenir. Kanalin kapanmaması tiroglossal kanal kistleri oluşturur. Bu kistler her yaşta görülebilirken özellikle de 5 yaşında daha sık görülmektedir. Tiroglossal kistlerin %25'i doğumda tespit edilebilmektedir. Diğer tiroid hastalıklarından farklı olarak, tiroglossal kanal kistleri kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Tedavisi genellikle cerrahi müdahale ile kistin çıkarılmasıdır [10].

Lingual tiroid embriyonik göç sırasında migrasyon hatası sebebiyle oluşur. Tiroid bezinin foramen çekumdan pretrakeal bölgeye göçü sırasında migrasyon hatası nedeniyle dilin altında ektopik tiroid dokusunun bulunmasıyla karakterizedir ve oldukça nadir görülür. Bu durumda disfoni, disfaji ve üst hava yolu tıkanıklığı gibi semptomlar bazı vakalarda ortaya çıkabilir. Malignite riski %1 gibi düşük bir oranda olsa da bu ektopik tiroid dokusu yeterli hormon üretmediği için lingual tiroid hastalarında hipotiroidi gelişebilir. Tedavi seçenekleri arasında hipotiroidi gelişen hastalara levotiron replasmanı, ablatif radyoaktif tedavi veya komplike vakalarda cerrahi müdahale yer alır [11].

2.1.3. Tiroid Fizyolojisi ve Histolojisi

2.1.3.1. Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezinin temel işlevi, tiroid hormonu salgılamaktır ve bu sürecin ilk adımı iyotun tutulmasıdır. Tiroid hormonunun sentezi için gerekli olan iyot, iyonize formu olan iyodür (I-) şeklinde bulunur ve insan vücudunda bu formda dolaşır. Vücuttaki iyodun %90'ından fazlası tiroid bezinde depolanmıştır. İyot, tiroksin (T4) molekül ağırlığının %65'ini, triiyodotironin (T3) molekül ağırlığının ise %59'unu oluşturur. Yetişkin bir insanın tiroid bezinde hormon sentezi için günlük ihtiyaç duyduğu iyot miktarı yaklaşık 60 mikrogramdır (µg). Bu ihtiyacı karşılamak için süt, balık, yumurta, tuz veya ekmek gibi iyot açısından zengin gıdalardan yaklaşık 150 µg iyot alınması gerekmektedir [7] .

İyot, mide ve jejunumda iyonize olarak iyodür (I-) formuna dönüşür ve bu haliyle kan dolaşımına katılır. Tiroid follikül hücrelerinde, sodyum gradyanına bağlı olarak iyodun taşınması, hücrelerin bazolateral zarındaki Na⁺/I⁻ simporter (NIS) proteini aracılığıyla ATP'ye bağımlı olarak gerçekleşir. Bu süreç sayesinde kandan tiroid follikül hücrelerine iyot aktarımı ATP'ye bağımlı bir mekanizma ile sağlanır ve bu mekanizma TSH tarafından kontrol edilir[7].

Kan dolaşımındaki iyodür, nötr iyot formuna dönüştükten sonra kolloidler içine geçer. Kolloidler, tirozin kalıntıları içeren tiroglobulin, bol miktarda iyot ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimi içerir. Tek iyot ile iyotlanmış tirozin kalıntısı, TPO enziminin hidrojen peroksit (H₂O₂) aracılığıyla monoiyodotirozin (MIT) oluşturmasını sağlar, ardından iki iyot atomu ile iyotlanmış diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. MIT ve DIT oluşumunu takiben, iki DIT molekülü birleşerek Tetraiyodotironin (T4) meydana getirir. Aynı şekilde, MIT ve DIT molekülleri birleşerek 3,5,3'-triyyodotironin (T3) veya 3,3',5'-triyyodotironin (rT3) oluşturur. TSH'nin uyarısı üzerine tiroglobulin hidrolize olur ve bu süreç sonucunda oluşan T3 ve T4 hormonları sistemik dolaşıma salınır [12].

Tiroid folliküler hücreleri, tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından aktive edilir ve bu uyarı ile tiroglobulin kolloid ortamından ayrılarak hücreye geri döner. Bu süreç, mikropinositozis olarak adlandırılır. Normal koşullarda, tiroid bezinden salgılanan hormonların %90'ı T4, %10'u ise T3 formundadır. T3, biyolojik olarak T4'e kıyasla daha etkilidir, ancak dolaşımda T4 düzeyleri daha yüksektir. T3 ve T4, dolaşımda serum proteinlerine bağlı olarak taşınır; özellikle tiroid bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümin bu taşıyıcı proteinlerdir. T3'ün %0,3'ü ve T4'ün %0,03'ü serbest halde dolaşır. Bu durum, her iki hormonun yarılanma ömrünü etkiler. T3'ün yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat iken, T4'ün yarılanma ömrü 6 ila 7 gün arasında değişir. T3, plazma proteinlerine T4'e göre daha gevşek bağlı olduğu için dokulara daha kolay geçer [12].

Tiroid hormonunun düzenlenmesi, hipotalamik-hipofizer-tiroid aksında yer alan bir kontrol mekanizması ile sağlanır. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde üretilen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), dolaşımdaki T4 ve T3 seviyelerini algılar. Hipotalamusun ventromedial ve lateral çekirdekleri gibi diğer bölgeleri de TRH üretir; ancak, T4 ve T3 ile en güçlü ilişkiye sahip olan paraventriküler çekirdektir. Plazmadaki T4 ve T3 düzeyleri yükseldiğinde, TRH üretimi azalır; bu hormonların seviyeleri düştüğünde ise hipotalamustan TRH salgılanır. TRH, anterior hipofize etki ederek TSH salınımını teşvik eder. TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazal membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve adenilat siklaz yoluyla siklik adenozin monofosfatın (cAMP) artışıyla sonuçlanır. Bu süreç, tiroid hormonlarının sentezini, iyot taşınmasını, tiroglobulin üretimini ve T4 ile T3'ün kolloidten kan dolaşımına salınmasını sağlar. Ayrıca, tiroid bezi TSH uyarısı olmaksızın da otoregülasyon mekanizması ile işlevlerini kontrol edebilir. Tiroid hormonunun üretimi sirkadiyen ritme bağlı olduğundan, sabahları en düşük seviyede, gece ise en yüksek seviyede bulunur [12].

Tiroid hormonları, vücudun hemen hemen tüm sistemlerini etkileyen geniş kapsamlı

etkilere sahiptir. Özellikle fetüsün beyin gelişimini önemli ölçüde etkiler. Hücresel düzeyde, oksijen tüketimini artırarak glikojenoliz ve glikoneogenez süreçlerini hızlandırır. Aynı zamanda proteinlerin katabolizmasını (yıkımını) ve yağların parçalanmasını teşvik ederken, HMG-CoA redüktaz aktivitesini baskılar. Vücut ısısının artmasına katkıda bulunur. Kalp üzerinde pozitif inotropik (kas kasılma gücünü artıran) ve kronotropik (kalp hızını artıran) etkiler gösterir. Gastrointestinal sistemde bağırsak hareketliliğini artırır ve sinir sisteminde uyarılabilirliği yükseltir [13].

2.1.3.2. Tiroid Histolojisi

Tiroid bezi, ince bağ dokusu tabakası içeren bir kapsül tarafından çevrenmiştir. Bu kapsül, tiroid parankimini septalara ayırarak bezin lobüllere bölünmesini sağlar. Her bir tiroid lobülü, çapları 30 ila 500 mikron arasında değişen, 20 ila 40 oval follikül hücresinden meydana gelir. Follikül hücreleri, kübik epitel hücreleri ile çevrenmiştir ve bu hücreler, hipofiz bezinden salgılanan TSH etkisiyle kolloid üretir ve depolarlar. Tiroid folliküllerinin lümen kısmı kolloid içerir ve ince bir bağ dokusu stroma ile lenf damarları, kan damarları ve sinirlerden ayrılmıştır. Kolloid, aktif iyot içermeyen tiroid hormonu olan tiroglobulinin (Tg) üretimi ve depolanmasını sağlar. Bu süreçte, folliküler hücreler tiroglobulinin sentezlenmesi, depolanması, rezorpsiyonu ve hidrolizinden sorumlu olup, ayrıca iyodinasyon ve tiroid hormonunun kan ve lenfatik dolaşıma salınımını da düzenlerler. Tiroid bezinin diğer salgı hücreleri ise parafolliküler C hücreleridir ve bu hücreler nöral krista kökenli olup, kalsitonin üretiminden sorumludur. Parafolliküler C hücreleri teker teker veya küme şeklinde folliküller arası stromaların arasında özellikle tiroid lobların üst kısmında bulunurlar [7].

2.1.4. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi, larinksin hemen altında, trakeanın ön ve yan taraflarını çevreleyen, yaklaşık 20 gram ağırlığında bir endokrin organdır. Bu bez, sağ ve sol olmak üzere iki koni şeklinde lobdan oluşur ve bu loblar ortada "isthmus" adı verilen bir doku ile birleşir. Tiroid bezi, 5.

servikal omur ile 1. torakal omur arasında yer alır ve ince bir kapsülle kaplıdır. Trakeanın 2. ve 4. kıkırdak halkalarının ön kısmına yerleşmiştir. Her bir lob yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2 cm derinliğindedir. İsthmus ise yaklaşık 1,25 cm uzunluğunda olup, trakeanın 2. ve 3. kıkırdak halkalarının ön kısmında yer alır. Bazen tiroid bezinin sol lobundan yukarı doğru, hyoid kemiğe uzanan, "piramidal lob" adı verilen bir çıkıntı görülebilir. Tiroid bezi, kadınlarda erkeklere göre daha ağırdır ve özellikle menstruasyon ve gebelik dönemlerinde büyüyebilir. Ayrıca, tiroid bezinin ağırlığı, bireyin beslenme durumu, yaşadığı coğrafi bölge, mevsimsel değişiklikler gibi faktörlere göre de değişiklik gösterebilir.

Tiroid bezinin yan tarafında, karotis kılıfı (içinde a. carotis communis, n. vagus ve v. jugularis interna) ve sternokleidomastoid kas bulunur. Ön kısmında ise sternotiroid, sternohyoid, omohyoid ve tirohyoid kaslarının oluşturduğu "strep kasları" yer alır. Lobların dış yüzeyleri konveks şekilli olup, sternotiroid kası ile kaplanmıştır. Tiroid bezinin iç kısmı trakea, özofagus, larinks, farinks, a. thyroidea superior ve inferior, n. laryngeus recurrens ile komşudur. Üst kısmında ise tiroid ve krikoid kıkırdak ile sınır komşusudur [14]. Tiroid bezi, pretrakeal fasiyadan kaynaklanan ince bir kapsül ile sarılmıştır. Bu ince kapsül, krikoid kıkırdağın yakınında yoğunlaşarak arkaya doğru uzanıp "Berry Ligamanı" olarak bilinen asıcı bağ yapısını oluşturur. Berry Ligamanı, rekürren laringeal sinir ile yakın bir komşuluk içinde bulunur, bu nedenle tiroidektomi (tiroid bezinin çıkarılması) sırasında sinirin yaralanma riski yüksektir. Ayrıca, her iki lobun arka-yan kısmında Zuckerkandl tüberkülü yer alır ve rekürren laringeal sinir bu yapının arka-iç kısmında bulunur [15]. Superior tiroid arter, eksternal karotis arterinin ilk dalıdır. Nadir durumlarda, common karotis arterin bifurkasyonundan önce çıkabilir. Bu arter, aşağı ve öne doğru ilerleyerek tiroid bezinin üst polüne ulaşır ve superior laringeal sinirin (SLS) eksternal dalına paralel bir yol izler. Superior tiroid arter, tiroid bezinin lateral loblarının ön köşesinde yüzeyel bir seyir izler ve lobların apikal kısmında ön ve arka dallara ayrılır [7].

İnferior tiroid arter, subklavian arterin bir dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır. Bununla birlikte, %15 oranında doğrudan subklavian arterden de çıkabilir. Prevertebral fasyayı geçtikten sonra, bu arter 2 veya daha fazla dala ayrılır. En alt dal, alt paratiroid bezi ve tiroid bezinin alt lobunu beslemek üzere ince bir dal gönderir. Sağ tarafta, inferior tiroid arterin %2 oranında bulunmadığı, sol tarafta ise %5 oranında eksik olduğu gözlemlenmiştir [7].

Tiroid bezinin venöz drenajı üç ana ven aracılığıyla sağlanır. Superior tiroid ven, superior tiroid arterle birlikte seyreder ve bezin üst lobundan drene olur. Orta tiroid ven, tiroid bezinin yan yüzeyinde vakaların üçte ikisinde görülür ve hem orta tiroid ven hem de superior tiroid ven, internal juguler vene boşalır. En çok varyasyon gösteren inferior tiroid ven ise trunkus brakiosefalikusa drene olur [7].

Tiroid bezi, orta ve alt servikal ganglionlardan kaynaklanan otonom sinir lifleri aracılığıyla sempatik inervasyon alırken, parasempatik inervasyon ise vagus siniri tarafından sağlanır. Tiroid bezinde, vagusun dalları olan rekürren (inferior) laringeal sinir (RLS) ve superior laringeal sinir, iki önemli sinir ağını oluşturur. RLS, vagus sinirinin bir dalıdır ve boyunda sağ ve sol tarafta farklı seyirler izler. Sol tarafta RLS aşağı doğru inerek arcus aorta hizasından çıkar, altından kıvrılarak trakeaözefageal oluğun içinde seyreder. Arcus aortanın altından döndüğü için sağ taraftakine göre daha uzundur. Sağ tarafta ise RLS, subklavian arterin altından kıvrılarak sağ trakeaözefageal oluğun içinde ilerler. RLS, krikotiroid kası dışında larenksin tüm intrinsik kaslarını innerve eder. Larenksin intrinsik kasları sesin oluşumunda önemli rol oynar. Bu nedenle, rekürren laringeal sinirin tek taraflı hasarı, aynı taraftaki ses tellerinde paralizi veya pareziye, aspirasyon veya solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Bilateral vokal kord paralizi durumunda nefes alma problemleri gelişebilir ve acil trakeostomi gerekebilir [16].

Superior laringeal sinir internal karotis arterinin arkasından aşağıya doğru ilerler ve iki ana dala ayrılır: internal ve eksternal dallar. Superior laringeal sinirin internal dalı duyuşal ve

otonomik işlevlere sahipken, eksternal dalı motor fonksiyon taşır. İnternal laringeal sinir, tirohyoid hizasından larenkse girer. Superior laringeal sinirin eksternal dalı ise krikoid kasını uyarır ve vokal kordları gerginleştirerek ses perdesini yükseltir. Superior laringeal sinirin eksternal dalı tek taraflı yaralandığında, ses perdesinde düşme sorunu meydana gelir. Çift taraflı yaralanma durumunda ise sesin yorulması, kısılması (hoarseness) durumu ortaya çıkar. Ayrıca, çift taraflı yaralanmada vokal kordlar ortada birleşemediği ve uzak kaldıkları için aspirasyon da gözlenebilir [17].

2.1.5. Tiroid Hastalıklarında Tanısal İncelemeler

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid bezinin işlevini değerlendirmek ve tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan temel laboratuvar testleridir. Bu testler arasında TSH, serbest T3 ve T4, anti-TPO (Anti-Tiroid Peroksidaz) ve anti-Tg (Anti-Tiroglobulin) testleri yer alır. TSH testi, hipofiz bezinden salgılanan ve tiroid bezini uyaran hormonun kandaki seviyesini ölçer. TSH, tiroid fonksiyonlarının en hassas belirteci olarak kabul edilir ve özellikle primer tiroid hastalıklarının teşhisinde yol göstericidir [18].

Normal TSH düzeyleri, genellikle tiroid bezinin sağlıklı işlev gördüğünü gösterir. Ancak, TSH seviyelerinin yükselmesi hipotiroidi (tiroid hormonlarının yetersiz üretimi), düşmesi ise hipertiroidi (aşırı tiroid hormonu üretimi) lehine değerlendirilir. TSH ile birlikte kullanılan serbest T3 ve serbest T4 testleri, tiroid hormonlarının aktif formlarının kandaki düzeylerini ölçer. Serbest T4, tiroid bezinin primer fonksiyonunu yansıtırken, serbest T3, tiroid hormonlarının periferik dokulardaki etkisini gösterir. Bu testler, TSH ile birlikte değerlendirildiğinde, tiroid disfonksiyonunun tipi ve şiddeti hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar. Otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında, anti-TPO ve anti-Tg testleri önemli rol oynar. Bu testler, tiroid bezine karşı gelişen otoantikorları tespit etmek için kullanılır ve özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında değerlidir. Antikor pozitifliği, subklinik hipotiroidinin zamanla açık hipotiroidiye dönüşme riskini gösterebilir ve bu

hastaların klinik seyri hakkında bilgi sağlar.

Tiroid nodüllerinin ve olası tiroid kanserlerinin değerlendirilmesinde ise tiroid ultrasonografisi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önemli tanı araçlarıdır. Tiroid ultrasonografisi, tiroid bezinin yapısal özelliklerini, boyutunu ve nodüllerin varlığını inceleyen non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi, nodüllerin malign veya benign olma olasılığı hakkında bilgi verir ve hangi vakalarda İİAB yapılması gerektiğini belirlemeye yardımcı olur. İİAB ise, şüpheli nodüllerden hücresel örnekler alınmasını sağlayan minimal invaziv bir işlem olup, tiroid kanserlerinin tanısında altın standart olarak kabul edilir. İnce bir iğne yardımıyla nodülden hücre örnekleri alınır ve bu örnekler sitolojik incelemeye tabi tutulur. Bu yöntem, gereksiz cerrahilerin önlenmesinde ve doğru tanının konulmasında kritik bir öneme sahiptir.

2.1.5.1. Ultrasonografi (USG)

Tiroid USG; tiroid nodülündeki şüpheli bulguları, nodülün büyüklüğü, yeri, paterni, tiroid bezinin boyutu, parankimi ve vaskülaritesi, şüpheli servikal lenfadenopati hakkında detaylı bilgiler vermelidir. Ek olarak tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesinde; paratiroid bezler hakkında da bilgi sağlar. Non invazivdir ve radyasyon maruziyeti olmayışı ekstradan USG'nin avantajlarından [19].

Tiroid ultrasonografisi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde oldukça ayrıntılı bilgiler sunar. Nodülün boyutu, konumu, ultrasonografik yapısı, tiroid bezinin genel boyutu, parankimal yapısı ve kanlanma durumu hakkında bilgi sağlamakla birlikte, şüpheli servikal lenf nodlarının varlığına da işaret edebilir. Aynı zamanda, tiroid bezinin USG ile incelenmesi esnasında paratiroid bezlerinin de değerlendirilmesi mümkündür. Non-invaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle ultrasonografinin bu kullanımı ek avantaj sağlamaktadır [19].

Amerikan Tiroid Birliği'nin (ATA) oluşturduğu ATA Kılavuzu'nda, tiroid USG ile saptanan nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre malignite riskleri belirlenmiştir.

Aşağıdaki Tablo-1, bu özelliklere göre nodüllerin malignite potansiyelini gösteren oranları içermektedir [19].

Tablo 1: Tiroid USG ile Saptanan Nodüllerin Özelliklerine Göre Malignite Gelişme Oranları [19].

Sonografik Paterni	USG Özellikleri	Malignite Gelişme Riski %	İAB Endikasyonu- Nodül Boyutu
Yüksek Şüpheli	Solid hipoekoik nodül veya parsiyel Kistik komponent içeren solid hipoekoik nodül (içerisinde 1 veya daha çok aşağıdaki özellikleri içerecek) * Düzensiz sınır (spiküle-mikrolobüle) * Mikrokalsifikasyon * Boyu eninden uzun görünüm * Yumurta kabuğu kalsifikasyonu * Ekstratiroidal yayılım	>70-90	İİAB önerilir $\geq$ 1cm
Orta Şüpheli	Sınırları düzenli hipoekoid solid nodül (içerisinde mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal yayılım, boyu eninden uzun görünüm olmayacak)	10-20	İİAB önerilir $\geq$ 1cm

Düşük Şüpheli	İzoekoik ve hiperekoik solid nodül veya parsiyel kistik nodül (içerisinde mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, ekstratiroidal yayılım ve boyu eninden uzun görünüm olmayacak)	5-10	İİAB önerilir $\geq 1,5$ cm
Çok Düşük Şüpheli	Spongiform veya parsiyel kistik nodül (içerisinde düşük-orta-yüksek riskli şüpheli sonografik patern içermeyecek)	< 3	İİAB önerilir ≥ 2 cm veya İİAB'siz nodül takibi
Benign	Pür kistik nodül (Solid komponenti yok)	<1	Biyopsi gereksiz

USG: Ultrasonografi İAB: İğne aspirasyon biyopsisi İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

2.1.5.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerinin benign ya da malign ayrımını yapmada altın standart yöntemdir. Bu işlem, ultrasonografi (USG) eşliğinde biyopsi yapılması planlanan nodül tespit edildikten sonra gerçekleştirilir. USG rehberliğinde yapılan biyopsilerde, yanlış negatiflik ve yetersiz tanı oranları belirgin şekilde düşmektedir. İşlem sırasında yüksek çözünürlüklü lineer prob kullanılır ve prob, görüş açısında eğimli bir şekilde konumlandırılır. Biyopsi için, 24-26 gauge ince bir iğne 10 mL'lik bir enjektöre takılarak nodül içerisine ilerletilir. Her bir nodül için, nodül boyutuna bağlı olarak tek veya birden fazla giriş yapılır ve her girişte nodülün farklı bölgelerinden 4-5 geçişle örnek toplanır. İğne geri çekilirken hafif bir negatif basınç uygulanabilir; ancak, yoğun kanlanmaya sahip ya da frajil özellikteki nodüllerde negatif basınç uygulanmaması tercih edilebilir. Biyopsi sırasında, nodülün mümkün olan her bölgesinden örnek alınarak kapsamlı bir değerlendirme sağlanması hedeflenir. Karışık yapıya sahip nodüllerde, özellikle solid bileşenlerden örnekleme yapılması önerilmektedir. Kistik yapılar söz konusu ise, kistik sıvının aspire edilmesinin ardından örnek alınması yeterli olacaktır. Ultrasonografi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kritik bir araç olup, aynı

zamanda biyopsi gerekliliği hakkında da bilgi sağlar. Genel olarak, çapı 1 cm’den büyük nodüller için İİAB önerilmektedir. Ancak, çapı 1 cm’den küçük nodüllerde biyopsi rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, aşağıdaki durumlar biyopsi yapılmasını gerektirebilir:

- PET taramalarında nodül tutulumunun saptanması,
- Aile öyküsünde tiroid kanseri bulunması,
- Baş-boyun bölgesine radyasyon maruziyeti,
- Ultrasonografide malignite şüphesi oluşturan bulguların varlığı.

Biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde genellikle “Bethesda Sistemi” kullanılmaktadır. Sonuçların doğru şekilde yorumlanması ve izlenecek tedavi planının belirlenmesi, biyopsi kararı almak kadar önem taşır. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin (TEMED) önerdiği terminoloji, Bethesda sistemi ile uyum göstermekte olup Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği’ne göre Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarında Önerilen Sitolojik Terminoloji

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">■ Tanı için yetersiz (non-diagnostik)■ Benign sitoloji■ Önemi belirsiz atipi■ Folliküler neoplazi için şüpheli■ Hurthle hücreli neoplazi için şüpheli■ Malign■ Malignite için şüpheli (genellikle papiller CA) |
|--|

Bazı durumlarda, sitolojik yeterlilik kriterlerini karşılamayan ve “yetersiz” olarak değerlendirilen sonuçlar alınabilir. Bu durumda, US rehberliğinde ikinci bir biyopsi yapılması

gerekir. Buna rağmen, nodüllerin yaklaşık %7'sinde tekrarlanan biyopsilerle de tanı konulamaz. Bu tür nodüllerde malignite riski yaklaşık %20 olup, şüpheli özellikler gösteren solid nodüllerde cerrahi müdahale düşünülmelidir.

Benign sonuç veren TİİAB raporları olan hastalar genellikle düzenli takip ile izlenir. Yanlış negatiflik oranı %1,7 civarında olduğundan, nodülde US özelliklerinde değişiklik ya da anlamlı büyüme gözlemlenirse ikinci bir biyopsi gerekebilir.

2.1.6. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları

Hipotiroidizm: Tiroid bezinin yeterli miktarda hormon üretememesi durumudur. Belirtileri arasında halsizlik, kilo alma, depresyon, soğuğa karşı hassasiyet ve cilt kuruluğu bulunur. Tedavisi, eksik olan hormonların yerine konulmasıyla sağlanır.

Hipertiroidizm: Tiroid bezinin aşırı hormon üretmesi sonucu ortaya çıkar. Belirtileri arasında kilo kaybı, sinirlilik, çarpıntı, terleme ve sıcak intoleransı yer alır. Tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi müdahale bulunur.

Guatr: Tiroid bezinin anormal büyümesi olarak tanımlanır. Guatr, boyunda şişlikle kendini belli edebilir. Basit bir büyüme ise şikâyeteye neden olmayabilir. Büyük guatrlar şişlikle beraber yutma güçlüğü, nefes darlığı gibi belirtiler gösterebilir.

Tiroid Nodülleri: Tiroid bezinde oluşan anormal büyümelerdir. Bu nodüller tiroid bezinin herhangi bir yerinde gelişebilir ve genellikle benigndir. Ancak bazı durumlarda malign olabilirler. Belirtileri arasında boyunda şişlik, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı bulunabilir. Tedavi, nodülün boyutu, yapısı ve hastada oluşturduğu semptomlara göre belirlenir.

Tiroiditler: Tiroid bezinin iltihaplanmasıdır ve farklı türleri vardır:

Hashimoto Tiroiditi: Otoimmün bir hastalık olup, tiroid bezinin kronik iltihabına yol açar ve genellikle hipotiroidizme neden olur. Kadınlarda daha sık görülür.

Subakut Tiroidit (De Quervain Tiroiditi): Viral enfeksiyonlar sonrası ortaya çıkabilen, tiroid bezinde ağrı ve hassasiyetle seyreden bir iltihaplanmadır. Tedavisinde genellikle ağrı kesiciler ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır.

Riedel Tiroiditi: Oldukça nadir görülen, tiroid bezinin sertleşmesi ve çevre dokulara yapışmasıyla karakterize bir durumdur. Tedavisi cerrahi müdahale gerektirebilir.

2.1.7. Tiroid Bezi Neoplazmları

Tablo 3: 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tiroid Neoplazmları Sınıflandırması [20], [21].

Gelişimsel Anormallikler	- Tiroglossal kanal kisti - Diğer konjenital tiroid anormallikleri
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmlar	1. Benign Tümörler - Tiroid foliküler nodüler hastalığı - Foliküler adenom - Papiller mimariye sahip foliküler adenom - Tiroidin onkositik adenomu 2. Düşük Riskli Neoplazmlar - Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı - Belirsiz malign potansiyele sahip tiroid tümörleri - Hyalinize trabeküler tümör 3. Malign Neoplazmlar - Foliküler tiroid karsinomu

	- İnvaziv kapsüllü foliküler varyant papiller karsinom - Papiller tiroid karsinomu - Tiroidin onkositik karsinomu - Foliküler kaynaklı karsinomlar, yüksek dereceli - Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu - Kötü diferansiye tiroid karsinomu - Anaplastik foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu
Tiroid C Hücresi Kaynaklı Karsinom	- Medüller tiroid karsinomu
Karışık Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar	
Tiroidin Tükürük Bezi Tipi Karsinomları	Tiroidin mukoepidermoid karsinomu - Tükürük bezi tipi sekretuar karsinom
Histogenezi Belirsiz Tiroid Tümörleri	- Eozinofili ile sklerozan mukoepidermoid karsinom - Kribriform morüler tiroid karsinomu
Tiroid İçindeki Timik Tümörler	- Timoma ailesi - Timus benzeri elementlere sahip iğ epitel tümörü - Timik karsinom ailesi
Embriyonal Tiroid Tümörleri	- Tiroblastom

2.1.7.1 Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi

Malignite istatistiklerinin toplandığı Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 verilerine göre 821,173 (%4,1) vaka tiroid kanseri tanısını aldığı ve en sık görülen 7. Kanser olduğu bildirilmiştir. 2020 yılı verilerinde tiroid kanseri görülme oranının %3 iken 2022 yılında nu oranın %4,1'e arttığı görülmektedir. Tiroid kanserine bağlı mortalite ise 47,485 (%0,5) olarak bildirilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında bu hastaların 206,487 (%4,6) erkek; 614,686 (%13,6) kadın vaka bildirilmiştir (E: K=2,95). Mortalite açısından bakıldığında ise 17,244 erkek vaka 30,241 kadın hasta kaybedilmiştir [2]. Türkiye'de DSÖ verilerine göre 240,013 kanser vakası görülmektedir. Bu hastaların 132,476'si erkek 107,537 kadın vaka olarak bildirilmiştir. En sık görülen kanser sıralamasında tiroid kanseri 15,176 (%6,4) vaka ile 5. sırada yer almaktadır (sırasıyla akciğer kanseri %17,1, meme kanseri %10,5, kolorektal kanser %9, prostat %7,2 tiroid kanseri %6,4). Mortalite oranı ise 867 (%0,67) olarak bildirilmiştir. Bu hastaların 6,2'si erkek iken %24,6'sı kadın olarak bildirilmiştir. (E: K oranı =4,29). Kadınlarda daha sık görülmektedir. Türkiye verilerine bakıldığında kadınlarda en sık %23,5 oran ile meme kanserini %11,6 oran ile tiroid kanseri izlemektedir [3].

2.1.7.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri

Çocukluk çağında tiroidin radyasyona maruz kalması, benign ve malign tiroid tümörleriyle en güçlü ilişkilendirilen çevresel faktör olarak kabul edilmektedir. Bu tür maruziyetin kaynakları arasında terapötik radyasyon (örneğin, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi), nükleer kazalar nedeniyle çevresel radyasyon (örneğin, Nagasaki/Hiroşima bombalamaları, Çernobil felaketi) veya atom bombası serpintisi yer alır [22]. Tarihsel olarak, iyonlaştırıcı radyasyon baş ve boyun bölgesindeki iyi huylu hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak bu uygulama 1960'ların başlarında, radyasyonun tiroid üzerindeki kanserojen etkilerinin anlaşılmasıyla büyük ölçüde sona ermiştir.

Birinci derece akrabasında tiroid kanseri olan veya ailesel tiroid kanseri sendromu (örneğin, ailesel polipozis, Carney kompleksi, MEN2, Werner sendromu, Cowden sendromu) bulunan bireylerde malignite riski önemli ölçüde artar. Araştırmalar, tiroid kanseri hastalarının akrabalarında tiroid kanseri riskinin 10 kat arttığını göstermektedir. Ayrıca, papiller tiroid kanseri riski ilişki türüne göre değişiklik göstermektedir [23]. Bir çalışmada etkilenen bir ebeveyn ile standartlaştırılmış insidans oranı 3,2, etkilenen bir kardeş ile 6,2 ve etkilenen bir kız kardeşi olan kadınlarda 11,2 olarak bildirilmiştir [24].

Rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, başka potansiyel risk faktörleri olarak mesleki ve çevresel maruziyetler, Hepatit C enfeksiyonu, aşırı kilo veya obez olunması olarak belirten çalışmalar mevcuttur [25], [26], [27].

2.1.7.3 Tiroid Kanseri Patogenezi

Mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yollarıyla ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar veya genetik yeniden düzenlenmeler, diferansiye tiroid kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 1) [28]. Bu yolun önemi, MAPK yolları üzerinden sinyal ileten efektörleri kodlayan genlerdeki örtüşmeyen ve birbirini dışlayan mutasyonlarla ortaya konmaktadır. En sık karşılaşılan mutasyonlar, BRAF V600E aktivasyon mutasyonlarıdır (%60), bunları RAS mutasyonları (%15) ve BRAF ya da RET, NTRK, ALK gibi reseptör kinazlarının kinaz bölgelerini aktive eden kromozomal yeniden düzenlemeler (%12) izlemektedir. Kalan %13'lük oran ise genellikle tanımlanabilir bir sürücü mutasyonu olmaksızın kopya sayısı değişiklikleri göstermektedir [29].

Hürthle hücreli tiroid kanserlerinin (onkositik tiroid kanserleri) moleküler profili, papiller ve foliküler tiroid kanserlerinden belirgin şekilde farklıdır. Papiller ve foliküler tiroid kanserlerinde tipik olarak görülen MAPK yolunun aktivasyonu yerine, Hürthle hücreli kanserlerde yaygın mitokondri kayıpları, mitokondriyal DNA mutasyonları ve bir dizi yeni olası sürücü mutasyonu gözlemlenmektedir [30].



Şekil 1: Papiller tiroid karsinomunda mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal kaskadının şematik gösterimi.

Ekstraselüler sinyal ile ilgili kinaz (ERK) olarak da bilinen MAPK, çekirdeğe taşınır ve serin/treonin kinaz olan mitojenle aktive edilen kinaz (MEK) tarafından fosforile edildiğinde hücre bölünmesini destekler. Bu sürecin yapısal aktivasyonu tümörjeniktir. MAPK fosforilasyonu, bir tirozin kinazın aktivasyonu ile başlayabilen sıralı bir fosforilasyon kaskadında nispeten distal bir adımdır. Bu süreç, RAt Sarkomu (RAS) proteininin fosforilasyonunu ve ardından serin/treonin kinaz olan B-raf proto-onkogen (BRAF) aktivasyonunu izleyerek MEK ve MAPK fosforilasyonu ile devam eder. Papiller tiroid karsinomunda, bu basamaklardaki somatik genetik değişiklikler doğrusal sinyal kaskadını aktive eder. Kimerik bir Rearrange edilen Tirozin Kinaz (RET) veya Tropomiyozin Reseptör Kinaz (TRK) oluşturan bir gen yeniden düzenlenmesi, tirozin kinaz basamağını aktive eder. RAS veya BRAF'ın aktive edici nokta mutasyonları, bu proteinleri yapısal olarak aktive eder. Tirozin kinaz, RAS ve BRAF genetik değişiklikleri genellikle birbirini dışlar. Bu durum, herhangi bir tek değişikliğin tümör oluşumunda erken bir rol oynamak için yeterli olduğunu düşündürür [31], [32].

2.1.7.4 Tiroid Kanzerinde Klinik Bulgular

Tiroid kanseri genellikle bir tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Tiroid nodülleri, hasta tarafından fark edildiğinde; rutin fizik muayene sırasında veya karotid ultrasonografi, boyun bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon

tomografisi (PET) taramaları gibi radyolojik prosedürler sırasında tesadüfen fark edildiğinde klinik olarak dikkat çeker. Palpabl olmayan nodüller (insidentalomlar), aynı büyüklükteki palpabl nodüllerle aynı malignite riskine sahiptir. Hızlı nodüler büyüme öyküsü, nodülün çevre dokulara yapışması, yeni başlayan ses kısıklığı veya vokal kord paralizi veya ipsilateral servikal lenfadenopati varlığı, bir nodülün malign olabileceği şüphelerini artırır. Tiroid nodüllerinin nasıl saptandığından bağımsız olarak, tiroid kanseri tanısı genellikle İİAB biyopsisi ile konulur.

2.1.7.4 Tiroid Kanserinde Histoloji

2022'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), endokrin ve nöroendokrin tümörlerin beşinci sınıflandırma baskısını yayımlamıştır [21]. Foliküler hücre kaynaklı neoplazmalar, histolojik yapılar, sitolojik özellikler, moleküler profil desenleri ve agresif davranış potansiyeline göre sınıflandırılır. Bu güncellenmiş sınıflandırma sisteminde:

- Papiller tiroid kanseri, iyi diferansiye tiroid kanserlerinin dört ana kategorisinden biridir.
- Papiller tiroid kanserinin invaziv kapsüllenmiş foliküler varyantı artık, iyi diferansiye tiroid kanserinin ayrı bir fenotipi olarak tanınmaktadır. Önceden bu, papiller tiroid kanserinin bir alt tipi olarak kabul edilmiştir.
- Yeni bir kategori olarak, diferansiye yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı non-anaplastik tiroid kanseri eklenmiştir. Bu kategori, diferansiye yüksek dereceli (örneğin, papiller, foliküler veya onkositik kanser histolojik özellikleri) ve kötü diferansiye tiroid kanserlerine ayrılmıştır.

Papiller tiroid kanserinin birden fazla alt tipi vardır; bunlar histolojik görünüm, moleküler profil ve genellikle biyolojik davranış açısından farklılık gösterir.

Klasik Alt Tipler Papiller kanserlerin klasik alt tipleri tipik olarak kapsülsüzdür ve kısmen kistik olabilir. Mikroskopik olarak, çoğu, iyi tanımlanmış fibrovasküler bir çekirdek etrafında bir veya iki katmanlı tümör hücrelerinden oluşan papillaların varlığı ile karakterizedir; foliküller ve kolloid tipik olarak yoktur. Morfolojik tanı, tipik sitolojik özelliklerin bir arada değerlendirilmesiyle konur, bunların hiçbirisi tek başına papiller kanserin patognomonik bir belirtisi değildir. Hücre çekirdekleri büyük, ovaldir ve mikroskopik kesitlerde sıkışmış ve üst üste binmiş görünür. Bu çekirdekler, hipodens tozlu kromatin, nükleer zarlara bağlı sitoplazmik psödoinklüzionlar veya nükleer girintiler içerebilir. Papiller kanserlerin yaklaşık yarısında, tümör papillalarının infarktüs sonucu kaldığı düşünülen kalsifiye psammoma cisimleri bulunur. İnflamatuvar hücreler, malign büyüme alanlarını çevreleyebilir veya bu alanlara infiltrasyon yapabilir, ancak bu genellikle kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) varlığını göstermez [21].

İnfiltratif Foliküler Alt Tip: 2017 DSÖ endokrin tümör sınıflamasında, papiller tiroid kanserinin foliküler alt tipleri infiltratif veya kapsüllü invazyonlu olarak kategorize edilmiştir. Ancak, 2022'nin beşinci baskısında yalnızca infiltratif foliküler kategori, papiller tiroid kanserinin bir alt tipi olarak sınıflandırılmıştır. İnvaziv kapsüllü kategori artık, iyi diferansiye tiroid kanserinin ayrı bir fenotipi olarak kabul edilmektedir [21].

İnfiltratif alt tip, tümörün çevreleyen non-neoplastik tiroid parankimasına doğru infiltrasyon yapan tümör dilimlerini gösterir ve iyi tanımlanmış bir tümör kapsülü yoktur [33]. İnfiltratif alt tip, biyolojik davranış ve moleküler profil açısından, foliküler kanserlerden çok klasik papiller tiroid kanserine daha benzer bir yapıya sahiptir [33], [34] Örneğin, infiltratif alt tipin, foliküler tiroid kanserlerine kıyasla daha fazla lenf nodu metastazına ve BRAF V600E mutasyonlarına sahip olma olasılığı vardır; bununla birlikte, uzak metastazlar veya RAS mutasyonları daha az görülür. Sitolojik olarak, tümörler, yaygın türde papiller kanserlerin tipik özelliklerini sergiler, bunlar arasında büyük, üst üste binen çekirdekler, hipodens kromatin,

nükleer psödoinklüzyonlar ve nükleer girintiler bulunur. Çoğu, psammoma cisimleri de içerir [35].

Tall Cell Alt Tipi: Papiller kanserin tall cell alt tipi, klasik papiller kanserden daha agresif bir tümör olma potansiyeline sahiptir [36], [37]. Bu tümörler, papiller kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve genellikle BRAF geninde V600E mutasyonu ile ilişkilidir. Bu tümörler, tümör hücrelerinin %30'undan fazlasının uzun hücre özelliklerine sahip olmasıyla tanımlanır (yani, genişliklerinden üç katı kadar uzun), bu hücreler eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Primer tümörler genellikle büyüktür, sıklıkla invazivdir ve birçok hasta tanı anında hem yakın hem de uzak metastazlara sahiptir [37]. Çoğu hasta, ilk tedavi sonrasında hastalık kanıtı gösterir ve beş yıllık mortalite oranı, klasik papiller kanserli hastalardan daha yüksektir.

Diğer Alt Tipler: Papiller kanserin birkaç başka alt tipi de tanımlanmıştır ve bunlar da klasik papiller kanserlerden histolojik farklılıklara dayanmaktadır. Tümör hücre çekirdeklerinin özelliklerine dayanarak papiller kanserler olarak kabul edilirler:

- Kolonlar hücre alt tipi, palisadlaşmış çekirdekleri olan uzun hücrelerden oluşur.
- Hürthle veya oksifilik alt tipi, onkositik kanserlerin hücresel özelliklerine sahip ancak hücrelerin papiller yapılarda düzenlendiği bir alt tiptir.
- Solid veya trabeküler alt tipi.
- Berrak hücre alt tipi, böbrek veya kolon gibi diğer organların berrak hücre kanserlerinden metastaz yapmış olanlarla karıştırılmamalıdır.
- Diffüz sklerozan alt tipi, tiroidin diffüz tutulumu, stromal fibrozis ve belirgin lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir.
- Hobnail alt tipi, BRAF V600E mutasyonlarını taşır ve uzak metastazlar ve artmış hastalık spesifik mortalite riski ile ilişkilidir [38], [39].

Bu alt tiplerin çoğu nadirdir, bu nedenle özellikleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Genel olarak ise, klasik papiller kanserlere göre daha agresif oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle, bu tümörlere sahip hastalar, aynı evredeki klasik papiller kanserli hastalardan daha agresif bir şekilde tedavi edilirler.

Artık Alt Tip Olarak Kabul Edilmeyenler

İnvazif Foliküler Tiroid Neoplazması, Papiller-benzeri Nükleer Özelliklere Sahip (NIFTP) Geçmişte, papiller tiroid kanserinin kapsüllü foliküler alt tipi, vasküler veya tümör kapsülü invazyonu göstermeyen bir alt tip olarak kabul ediliyordu [34-36]. Ancak, invazif kapsüllü foliküler alt tipleri, papiller tiroid kanserinin çok düşük malignite potansiyeline sahip olup genellikle lobektomi ile tedavi edilir [37,38]. Bu çok düşük malignite potansiyeli nedeniyle, bu tür tümörler papiller-benzeri nükleer özelliklere sahip invazif foliküler tiroid neoplazması (NIFTP) olarak yeniden adlandırılmıştır ve bu tümörler malignite yerine neoplazma olarak yönetilebilir [40], [41]. Hem Amerikan Tiroid Derneği (ATA) [42] hem de DSÖ, bu terminoloji değişikliğini onaylamıştır [43].

İnvaziv kapsüllü foliküler papiller tiroid kanseri varyantı 2022 DSÖ beşinci baskısında, invaziv kapsüllü foliküler tümörler, iyi diferansiye kanserlerin dört ana kategorisinden biri olarak yeniden sınıflandırılmıştır [44], [45]. Alt tipler arasında minimal invaziv, kapsüllü angiyoinvaziv ve yaygın invaziv türler bulunmaktadır.

İnvaziv kapsüllü papiller tiroid kanseri varyantı, belirgin bir tümör kapsülü ve kapsüle invazyon veya kapsül içindeki veya dışındaki damarlarla invazyon gösterir. Bu varyant, neredeyse tamamen foliküler yapıya sahip olup, papiller tiroid kanserinin nükleer özelliklerini taşır. Kapsüllü alt tipler, özellikle vasküler invazyon içerenler, biyolojik olarak foliküler tiroid kanserine daha çok benzer (genellikle RAS mutasyonu) ve biyolojik davranışları da farklıdır (uzak metastaz yapma olasılığı daha yüksek, lenf nodu metastazı yapma olasılığı daha

düşüktür). Kapsüllü foliküler papiller tiroid kanseri varyantını (kapsül ve/veya vasküler invazyon mevcut) NIFTP'den (kapsül veya vasküler invazyon yok) ayıran özellik, vasküler veya tümör kapsüllü invazyonun varlığıdır.

Diferansiye yüksek dereceli papiller tiroid kanseri: 2022 DSÖ beşinci baskısı, anaplastik olmayan yüksek dereceli foliküler hücre kökenli tiroid kanseri için yeni bir kategori oluşturmuştur ve bu kategori daha da, diferansiye yüksek dereceli (örneğin, papiller, foliküler veya onkositik kanser histolojik özellikleri) ve kötü diferansiye tiroid kanserleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Diferansiye yüksek dereceli papiller tiroid kanserleri, papiller kanserin iyi diferansiye sitolojik/arkitektonik fenotipini korur ancak artmış mitotik sayılar ve/veya tümör nekrozu gösterir. İyi diferansiye kanserlerle karşılaştırıldığında, yüksek dereceli foliküler hücre kökenli anaplastik olmayan tiroid kanserleri daha sık olarak daha yaşlı bireylerde, daha büyük tümörlerle, klinik olarak önemli yerel ve bölgesel metastazlarla, uzak metastazlarla ve bazen radyoyodin tedaviye dirençli hastalıkla sunulur [46], [47]. Prognoz, iyi diferansiye tiroid kanserleri ile anaplastik tiroid kanseri arasında orta derecededir.

Lenf nodu tutulumu: Erişkinlerde nodal metastazların insidansı, cerrahinin kapsamına bağlıdır. Modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan hastalar arasında, yüzde 80'e kadar lenf nodu metastazları bulunur (bunların yarısı mikroskobiktir). Papiller mikrokanserli hastalar arasında, profilaktik merkezi nod diseksiyonu yapılanlarda ise mikroskobik metastazlar %37 ile %64 arasında bildirilmiştir [48]. Tanı anında, klinik olarak tespit edilebilen bölgesel lenf nodu metastazları, çocuklarda (yaklaşık %50) erişkinlere göre daha yaygındır.

Tiroid kapsülü veya lenf nodu kapsülünün çevre yumuşak dokuya invazyonu, cerrahi örneklerin %5 ile %35'inde bildirilmiştir, oysa vasküler invazyon yalnızca yaklaşık %5 ile %10'unda görülmektedir.

Metastazlar: Hastaların %2 ile %10'u tanı anında boyun dışı metastazlara sahiptir [49].

Bu hastaların üçte ikisi akciğer ve dörtte biri iskelet metastazlarına sahiptir. Daha nadir metastaz yerleri beyin, böbrekler, karaciğer ve adrenal bezlerdir.

Büyüme paterni Papiller kanserin büyüme paterni ve biyolojik davranışı değişkenlik gösterir.

- Spektrumun bir ucunda, <1 cm çapında bir tümör olarak tanımlanan yaygın mikrokanser (eskiden gizli papiller kanser olarak adlandırılır) bulunur. Bu mikrokanserler, otopsi yapılan tiroidlerin %15 ile %30'unda bulunur. Yüksek sıklık, klinik olarak tespit edilen papiller kanserin nadirliği ile birleştiğinde, tiroidektomi örneğinde tek bir mikrokanser odağının bulunmasının, klinik olarak önemsiz bir tesadüfi bulgu olabileceğini düşündürmektedir.
- Spektrumun diğer ucunda, tanı anında uzak metastazları olan büyük, yerel invaziv bir kanser bulunur. Bu tümörler, mikrokansere kıyasla intratiroidal lenfatik kanallar aracılığıyla metastaz yapma ve multifokal tümörler oluşturma veya bölgesel lenf nodlarını etkileme olasılığı daha yüksektir.

2.1.7.5 Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler

Hastalığa özgü sağkalımı ve yapısal hastalık nüksü riskini tahmin etmek için çok çeşitli evreleme sistemleri mevcuttur. Tiroid kanserinde mortalite riski en yüksek olan hastalar, uzak metastaz veya tümörün hava yoluna, sinirlere veya boynun ana damarlarına invazyonu ile başvuran yaşlı hastalardır (tanıda >55 yaş) [50]. Benzer şekilde, yapısal nüks riski en yüksek olan hastalar, ilk tedaviden sonra majör boyun yapılarına brüt invazyon, uzak metastazlar, palpe edilebilir metastatik lenf nodu metastazları, geniş mikroskobik vasküler invazyon veya uygun olmayan şekilde yüksek serum tiroglobulini gösterir [51].

İlerlemiş papiller kanserlerde ilk cerrahinin kapsamı ve radyoiyot tedavisinin kullanımı daha iyi sonuçlarla ilişkilidir.

Yaş: Tiroid kanseri mortalitesi, mortalite riskini sınıflandıran belirli bir yaş sınırı olmaksızın, ilerleyen yaşla birlikte giderek artar [52]. Bu, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veritabanındaki 53.581 hastanın analizinde gösterilmiştir ve burada beş yıllık sağkalım oranı, tanı yaşı arttıkça azalmıştır (20 ila 84 yıl arasında beş yıllık kategorilerde tabakalandırılmıştır) [53].

Tümör boyutu: Büyük tümörleri olan hastalarda prognoz daha kötüdür [54], [55]. Bir seride, örnek olarak, primer tümör çapları 2-3,9 cm, 4-6,9 cm veya 7 cm veya daha büyük olan hastalar için 20 yıllık kansere bağlı ölüm oranları sırası ile % 6, %16 ve %50 olarak bildirilmiştir [55]. Küçük tümörler genellikle mükemmel bir prognoza sahip olsa da, klinik olarak belirgin rekürrensler görülebilmektedir. 1,5 cm'den küçük tiroid kanserine sahip 299 hastayı kapsayan bir çalışmada, ortalama 45 aylık takip süresince ölüm görülmemiş ancak hastaların %14,4'ünde persistan/rekürren hastalık saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise 3965 tiroid kanseri hastasının (%65'i ≤ 2 cm tümörlü) 10 yıllık rekürrens oranları, tiroid için %0,3, lenf nodları için %1,9 ve uzak organlar için %0.4 olarak bildirilmiştir [56].

Yumuşak Doku İnvazyonu: Klinik olarak belirgin ve makroskopik yumuşak doku invazyonu mevcut olduğunda, ölüm riskini beş kat artırır. Ayrıca, trakea, özofagus, rekürren laringeal sinirler veya omurilik gibi yapılar tutulduğunda önemli bir morbiditeye neden olabilir. Önemli bir nokta, artan mortalite riskini belirten yumuşak doku invazyonunun, klinik muayenede, intraoperatif olarak veya görüntüleme ile tanımlanan makroskopik (genellikle ekstratiroidal yayılım olarak tanımlanan) invazyon olduğudur.

Sadece histopatolojik inceleme sırasında tanımlanan ekstratiroidal yayılım ise mortalite üzerinde önemli bir faktör değildir. Bu durum, Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC)

sekizinci baskı TNM evreleme sistemindeki değişikliklerle yansıtılmıştır; artık minör ekstratiroidal yayılım, bir hastayı evre III'e yükseltmemektedir.

Uzak metastazlar: Uzak metastazı olan hastalarda sağkalım oranı, metastaz bölgesine bağlı olarak değişkendir. Küçük pulmoner metastazı olan ancak boyun dışında başka metastazı olmayan hastalar arasında 10 yıllık sağkalım oranı yüzde 30 ile 50'dir; Pulmoner metastazları sadece radyoaktif görüntüleme ile tespit edilen hastalarda daha da yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir.

Histolojik alt tip: Birkaç çalışma, uzun hücreli, insular ve hobnail alt tipleri dahil olmak üzere papiller tiroid kanserlerinin belirli alt tipleri için daha kötü bir prognoz göstermiştir [39], [57].

Moleküler özellikler: Geleneksel histopatolojik risk faktörlerine ek olarak, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve hatta uzak metastaz riskini tahmin etmek için spesifik moleküler profiller (örneğin, *BRAF*, telomeraz ters transkriptaz [*TERT*]) kullanılabilir [58], [59], [60].

Nüks veya ölüm riskinde küçük bir artışla ilişkili diğer faktörler olarak intratiroidal tümörün multisentrik olması, bilateral veya mediastinal lenf nodu tutulumu, 10'dan fazla nodal metastaz, Ekstranodal uzantılı nodal metastazlar, erkek cinsiyet, tiroid nodülünün saptanmasından sonra primer cerrahi tedavide bir yıldan fazla gecikme olarak bildiren çalışmalar mevcuttur [61], [62].

Tablo 4: Papiller, foliküler, kötü farklılaşmış, Hürthle hücreli ve anaplastik tiroid kanseri primer tümörün T sınıflaması [63].

T Kategorisi	T Kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tümör ≤ 2 cm en büyük boyutta, tiroidle sınırlı
T1a	Tümör ≤ 1 cm en büyük boyutta, tiroidle sınırlı
T1b	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm en büyük boyutta, tiroidle sınırlı
T2	Tümör > 2 cm fakat ≤ 4 cm en büyük boyutta, tiroidle sınırlı
T3	Tümör > 4 cm tiroidle sınırlı veya sadece strap kaslarını invazyon yapan gross ekstratiroidal yayılım
T3a	Tümör > 4 cm tiroidle sınırlı
T3b	Gross ekstratiroidal yayılım, yalnızca strap kaslarına (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, veya omohyoid kasları) invazyon, her boyutta bir tümörden
T4	Strap kaslarını aşan gross ekstratiroidal yayılım içerir
T4a	Gross ekstratiroidal yayılım, subkütan yumuşak dokulara, larenge, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinire invazyon, her boyuttan bir tümörden
T4b	Gross ekstratiroidal yayılım, prevertebral fasyaya invazyon veya karotid arter veya mediastinal damarları çevreleme, her boyuttan bir tümörden

Not: Tüm kategoriler alt kategorilere ayrılabilir: (s) soliter tümör ve (m) multifokal tümör (en büyük tümör sınıflamayı belirler).

Tablo 5: Papiller, foliküler, kötü farklılaşmış, Hürthle hücreli ve anaplastik tiroid kanseri Bölgesel lenf nodları (N) sınıflaması [63].

N Kategorisi	N Kriteri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Lokal bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak onaylanmış benign lenf nodu
N0b	Lokal bölgesel lenf nodu metastazı için radyolojik veya klinik kanıt yok
N1	Bölgesel nodlara metastaz
N1a	VI veya VII. seviye (pretrakeal, paratrakeal, prelaryngeal/Delphian, veya üst mediastinal) lenf nodlarına metastaz. Bu tek taraflı veya çift taraflı hastalık olabilir.
N1b	Unilateral, bilateral veya karşı taraf lateral boyun lenf nodlarına (I, II, III, IV, veya V. seviyeler) veya retrofaringeal lenf nodlarına metastaz

Tablo 6: Papiller, foliküler, kötü farklılaşmış, Hürthle hücreli ve anaplastik tiroid kanseri uzak metastaz (M) sınıflaması [63].

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 7: Prognostik Evre grupları.

Tablo 7a: Farklılaşmış tiroid kanseri prognostik evre grupları.

Tanı yaşı	T	N	M	Evre
<55 yıl	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	I
<55 yıl	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	II
≥55 yıl	T1	N0/NX	M0	I
≥55 yıl	T1	N1	M0	II
≥55 yıl	T2	N0/NX	M0	I
≥55 yıl	T2	N1	M0	II
≥55 yıl	T3a/T3b	Herhangi bir N	M0	II
≥55 yıl	T4a	Herhangi bir N	M0	III
≥55 yıl	T4b	Herhangi bir N	M0	IVA
≥55 yıl	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVB

Tablo 7b: Anaplastik tiroid kanseri prognostik evre grupları.

T	N	M	Evre
T1-T3a	N0/NX	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	Herhangi bir N	M0	IVB
T4	Herhangi bir N	M0	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVC

Persistan veya tekrarlayan hastalık riski tahmin etmek için ATA risk sınıflandırma sistemi şu şekildedir [64].

Düşük Risk

Papiller tiroid kanseri için aşağıdaki tüm özellikler mevcutsa düşük risk kategorisinde değerlendirilir:

- Lokal veya uzak metastaz bulunmaması.
- Makroskopik tümörün tamamen rezeke edilmesi.
- Lokoregional dokulara invazyonun olmaması.
- Tümörün agresif histolojiye sahip olmaması (agresif histolojiler; tall cell, insular, columnar cell karsinomu, Hürthle hücreli karsinom, folliküler tiroid kanseri ve hobnail varyantını içerir).
- Vasküler invazyonun olmaması.
- Tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında **131I** alımı saptanmaması (eğer yapılmışsa).
- Klinik olarak **N0** ya da ≤ 5 patolojik **N1** mikrometastaz ($<0,2$ cm en büyük boyut)
- İntratiroidal, kapsüllü papiller tiroid kanseri varyantı.
- İntratiroidal, kapsüler invazyonu olan ve vasküler invazyonu minimal (<4 odak) olan iyi diferansiye folliküler tiroid kanseri.

- İntratiroidal, papiller mikrokarsinom (ünifokal veya multifokal) ve **BRAF V600E** mutasyonu içeren (eğer biliniyorsa).

Orta Risk

Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcutsa orta risk kategorisinde değerlendirilir:

- Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskobik invazyon.
- Servikal lenf nodu metastazları veya tiroid kalıntısının ablasyonundan sonra yapılan tedavi sonrası taramada **131I** tutulumu gösteren metastatik odaklar.
- Agresif histolojiye veya vasküler invazyona sahip tümör (agresif histolojiler; tall cell, insular, columnar cell karsinomu, Hürthle hücreli karsinom, folliküler tiroid kanseri ve hobnail varyantını içerir).
- Klinik olarak **N1** ya da >5 patolojik **N1** ile birlikte tüm lenf nodlarının <3 cm en büyük boyuta sahip olması.
- Ekstratiroidal yayılımı ve **BRAF V600E** mutasyonu (eğer biliniyorsa) olan multifokal papiller tiroid mikrokarsinomu.

Yüksek Risk

Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcutsa yüksek risk kategorisinde değerlendirilir:

- Makroskobik tümör invazyonu.
- Tümörün tam olarak rezeke edilememesi ve gross rezidüel hastalık varlığı.
- Uzak metastazların bulunması.
- Postoperatif serum tirotropin düzeylerinin uzak metastazları düşündürmesi.
- Patolojik **N1** ile birlikte herhangi bir metastatik lenf nodunun ≥ 3 cm en büyük boyutta olması.

- Geniş vasküler invazyonun (>4 odak vasküler invazyon) bulunduğu folliküler tiroid kanseri.

2.1.8. Tiroidektomi Komplikasyonları

Komplikasyonlar kabaca daha hafif (veya minor) ve daha ciddi (veya major) olanlara ayrılabilir [65]. Seroma oluşumu ve yaranın daha belirgin yara izi daha hafif komplikasyonlar olarak sınıflandırılır. Minör bir seroma gelişirse, kendiliğinden emilene kadar tedavi edilmeden bırakılabilirken, daha büyük seromlar için steril koşullar altında yaranın aspirasyonu veya genişletilmesi önerilmektedir. Seroma oluşumu için iyi bir önleyici tedbir, kesinlikle yaranın drenajının kurulması ve zamanında çıkarılmasıdır.. Bu durumlarda, skar dokusu sadece deride bulunmaz, aynı zamanda infrahyoid (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid ve omohyoid) kasları boyunca tiroid kıkırdağına kadar uzanır ve böylece belirli bir dereceye kadar sabitlenir. Hipertrofik skar ile ilgili çalışmalar da nadirdir ve semptomatik hastalar (disfaji ve yabancı cisim hissi) için bu geniş fibröz dokunun düzeltilmesine ilişkin açıklamalar da nadirdir. Postoperatif disfaji mutlaka yara izinine bağlı gelişen durum olmayabilir, Kanlanmasının değişmesi veya krikofaringeal kası innerve eden küçük rekürren sinir dallarının hasar görmesinden kaynaklanabilir. Cerrahi prosedür ne kadar kapsamlı olursa, postoperatif disfaji o kadar belirgin olur. Özellikle paratrakeal lenf nodu diseksiyonu ve hipertirozis cerrahi tedavisi sonrası sıklıkla görülür [66].

Majör komplikasyonlar

Ameliyat sonrası kanama:

Tiroid ameliyatı sonrası kanama, genellikle klempleme ve bağlama tekniklerinin yetersizliği, küçük damarların zayıf koagülasyonu, ameliyat sonrası artan kan basıncı veya çıkarılmamış tiroid dokusunun hasar görmesi nedeniyle oluşur. Bu komplikasyon, erkek

hastalarda, toksik guatr vakalarında ve total tiroidektomi sonrasında daha sık görülmekle birlikte, tiroid bezi üzerindeki herhangi bir cerrahi müdahale sonrasında da ortaya çıkabilir. Belirtiler arasında boyunda şişlik, ağrı, cilt altında morarma ve ciddi durumlarda nefes darlığı, stridor ve hipoksi gibi hava yolu tıkanıklığı semptomları bulunur. Kanama meydana geldiğinde, sınırlı alandaki basınç hızla artarak trakea üzerinde baskı oluşturabilir, bu da solunum sıkıntısı, stridor ve hipoksiye yol açarak potansiyel olarak ölümcül sonuçlara neden olabilir. Artan basınç ayrıca endolarenkte venöz ve lenfatik durgunluğa neden olarak laringeal ödem oluşturur ve bu da revizyon cerrahisi sırasında entübasyonu zorlaştırır. Hematomların çoğu, ilk cerrahi işlemden sonraki birkaç saat içinde oluşur. Kanama, 24 saatten sonra çok nadiren olduğu bildirilmiştir [67].

Çalışmalarda ameliyat sonrası hematoma oluşumu yaklaşık %0,1 ile %1,1 oranında görüldüğü ve deneyimli merkezlerde bu oranın genellikle %1'i geçmeyeceği bildirilmiştir [64], [68], [69]. Hastaya, cerraha veya her ikisine bağlı birçok faktör, ameliyat sonrası kanama olasılığını artırabilir. Tiroid cerrahisi geçiren hastaların çoğunluğu için 24 saate kadar gözlem önerilir. Eğer hematoma stridor ve solunum güçlüğü semptomlarıyla gelişirse, cerrahi insizyon acilen yeniden açılmalı, mümkün olduğunca fazla hematoma boşaltılmalı ve hasta, yaranın tamamen açılarak hassas bir hemostazın uygulandığı revizyon için tekrar ameliyathane şartlarında müdahale edilmelidir [67].

Tekrarlayan laringeal sinir hasarı ve disfoni

En iyi bilinen ve tanımlanan tiroid cerrahisi komplikasyonlarından biri rekürren laringeal sinirin (RLS) yaralanmasıdır. Krikotiroid kasları hariç larinksin tüm kaslarını innerve eden onuncu kraniyal sinirin (vagus) bir dalıdır. Sinirler seyrinde simetrik değildir. Sol sinir aort kemerinin altında bir halka oluştururken, sağ sinir sağ subklavyen arterin altında bir döngü oluşturur ve bundan sonra boyuna geri döner. Trakeoözofageal oluktaki seyri sırasında tiroid bezi ile yakından ilişkilidirler ve krikotiroid membranı seviyesinde larinkse girerler. RLS

yaralanması en sık larinkse giriş noktasının yakınında meydana gelir. Tek taraflı felç durumunda, abdüksiyon ve addüksiyon kaybı, tam paralitik afoni, pnömofoni ve birçok durumda trakeaya yiyecek ve içecek aspirasyonu ile birlikte ipsilateral vokal kıvrımın ani sarkıklığı ortaya çıkar. Felçli ses teli zamanla körelir ve sesin daha da bozulmasına neden olur [70]. Yaralanmalar geçici ve kalıcı olarak alt bölümlere ayrılabilir. Bir yıldan uzun süren semptomatik yaralanmalar kalıcı olarak kabul edilir [71]. Geçici yaralanmalar 1 yıldan az sürer, ancak farklı iyileşme sürelerine sahiptir (genellikle 4-6 hafta arasında iyileşir) [72].

Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm, tiroid cerrahisinin yaygın olarak tanımlanmış bir komplikasyonudur. Tiroid bezi ile yakın ilişki içinde olan genellikle dört küçük paratiroid bezi vardır. Toplumun %1-7'sinde üç bez bulunur ve toplumun %3-6'sında dörtten fazla paratiroid bezi bulunur. Her operasyon doğrudan travmalarına, devaskularizasyonlarına veya kazara çıkarılmalarına neden olabilir [73]. Hastaları hipoparatiroidizm açısından değerlendirmek için, ameliyattan sonraki ilk 24 saat içinde total ve iyonize serum kalsiyumu ile birlikte sağlam paratiroid hormonu (iPTH) ölçülmelidir. Tekrarlayan laringeal sinirde olduğu gibi, paratiroid bezi hasarının en iyi önlenmesi uygun görüntüleme, hemostaz ve dikkatli diseksiyondur. Yeni koagülasyon/diseksiyon cihazlarının kullanılması da bunların korunmasına yardımcı olur ve komşu doku üzerindeki termik etkiyi azaltır [74]. Hipokalsemi, genellikle karbonat ve D vitamini takviyeleri şeklinde ek kalsiyum uygulanarak tedavi edilir. Parenteral kalsiyum glukonat genellikle düşük PTH ve kalsiyum seviyeleri olan yüksek riskli ve semptomatik hastalarda tedaviye eklenebilir.

2.2 TİROİD KANSERİ VE MİKROBİYOTA ARASINDAKİ İLİŞKİ

İnsan vücudundaki en büyük sindirim organı olan bağırsak, genomları insan genomunun 100 katı olan trilyonlarca bakteriye ev sahipliği yapmaktadır. Teknolojik ilerlemelerle birlikte,

insan mikrobiyomu kompozisyonu, örneğin bağırsak mikrobiyomu ve buna bağlı hastalıklar arasındaki ilişki giderek daha fazla incelenmekte ve kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır [75]. İnsan bağırsakları, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria gibi birçok familya türünü barındırmaktadır [76].

Papiller tiroid kanseri, gelişmiş ülkelerdeki tiroid kanseri hastalarının yaklaşık %80–85'ini oluşturan, başka birçok yaygın tiroid kanseri türüdür. Tiroid hastalıklarına yol açabilecek birçok faktör bulunmaktadır, bunlar arasında etnik köken, östrojen, BMI (Vücut Kitle İndeksi), radyoaktif radyasyon ve anormal iyot alımı yer almaktadır [77], [78]. Herhangi bir tiroid hastalığının, tiroid hormon seviyeleri veya hormon fonksiyonu ile çok yakın ilişkili olduğu ve bunun da bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonunu etkileyebileceği de çok iyi bilinmektedir. Fonksiyonel tiroid bozuklukları, aşırı bakteriyel çoğalma ve farklı mikrobiyal kompozisyonla ilişkilendirilmiştir [79].

Biyolojik sınıflandırma sisteminde familya, genus (cins) ve species (tür), mikroorganizmaların hiyerarşik olarak gruplandırılmasında kullanılan temel taksonomik kategorilerdir. Familya, birbirine genetik ve yapısal olarak benzer birden fazla genusu içerir. Örneğin, bakterilerde *Enterobacteriaceae* familyası, bağırsak florasında bulunan ve genellikle çubuk şekilli gram-negatif bakterileri kapsar. Bu familya içinde yer alan *Escherichia* ve *Salmonella* gibi genuslar bulunur. Genus (cins), familyanın bir alt kategorisidir ve daha yakın akrabalığa sahip türleri içerir. Örneğin, *Escherichia* genusu, insan bağırsaklarında bulunan ve genellikle faydalı olan bakterileri ifade eder. Tür (species) ise genusun alt seviyesindeki en temel sınıflandırma birimidir. Türler, genellikle belirli genetik, biyokimyasal ve ekolojik özelliklerle tanımlanır. Örneğin, *Escherichia coli* (E. coli), *Escherichia* genusüne ait bilinen bir türdür ve çoğunlukla zararsız olmasına rağmen bazı patojenik suşları ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Bu sınıflandırma sistemi, bakterilerin tanımlanması, sınıflandırılması ve evrimsel ilişkilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar.

2.2.1. Mikrobiyota

Mikrobiyota, insan vücudunda trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu kompleks bir ekosistendir. Mikrobiyota, bağışıklık sistemi modülasyonu, inflamasyonun düzenlenmesi ve metabolik süreçler gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda kritik bir rol oynar [80]. Mukozal yüzey bariyerleri, konak-mikrop simbiyozuna izin verir; ancak bu bariyerler sürekli çevresel zararlara maruz kalır ve homeostazı yeniden sağlamak için hızla onarılmalıdır. Konak veya mikrobiyotanın dayanıklılığının zayıflaması, dokuları maligniteye giden bir yola sürükleyebilir. Bariyerlerin bozulması, mikropların ve bağışıklık sistemlerinin birlikte evrilmedikleri coğrafyalarda ve topluluklarda bulunmasıyla kanser ve inflamatuvar hastalıklara yol açabilir. Bariyerler aşıldığında, mikroplar, gelişen tümör mikro çevrelerinde bağışıklık yanıtlarını, proinflamatuvar veya immünoşüpresif programları tetikleyerek daha da etkileyebilir. Bu bağlamda disbiyozis, yani mikrobiyal dengenin bozulması, inflamasyonun artışına ve immün sistemin bozulmasına yol açarak kanser gelişiminde önemli bir faktör olabilir [81]. Özellikle gastrointestinal mikrobiyota ile kolorektal kanser, mide kanseri ve pankreas kanseri gibi birçok kanser türü arasında güçlü bir ilişki kurulmuştur [82].

2.2.2. Mikrobiyota Disbiyozisinin Kanser Üzerindeki Etkileri

2.2.2.1. p53'ün Bozulması

p53, “genomun bekçisi” olarak bilinen ve hücresel stres yanıtlarını düzenleyen bir tümör baskılayıcı proteindir. p53 mutasyonlarının veya fonksiyonel kayıplarının %50'den fazla insan kanserinde görüldüğü bildirilmektedir. p53, DNA hasarını tespit ederek hücre döngüsünü durdurur, DNA onarımını destekler veya hasar onarılamazsa apoptozu başlatır. Bu nedenle, p53'ün fonksiyonunun kaybı, kansere dönüşüm için önemli bir adımdır. *Helicobacter pylori*, gastrik mukozada kronik inflamasyona neden olur ve bu inflamasyon süreci genellikle DNA hasarını artıran serbest radikal üretimi ile ilişkilidir. CagA proteininin yanı sıra *H. pylori*'nin

VacA adlı bir diğer toksinin de mitokondrial stres yoluyla p53 stabilitesini bozduğu ve apoptoz mekanizmasını etkilediği bulunmuştur. Ayrıca, bu bakterinin ROS üretimini artırarak dolaylı yoldan genomik instabiliteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir [83]. *Shigella flexneri*, DNA onarım mekanizmalarını etkileyerek mutasyon oranlarını artırır. VirA enzimi, enfekte hücrelerde mikrotübül dinamiklerini bozarak hücre döngüsünü aksatır ve DNA onarım sürecini sekteye uğratır. Bu süreçler, hücrelerin kansere dönüşüm riskini artırır [84].

2.2.2.2. Genomik Kararsızlık ve DNA Hasarı

Genomik kararsızlık, birçok kanser türünün temel bir özelliğidir ve patojenik mikroorganizmalar, doğrudan veya dolaylı yollarla bu süreci tetikleyebilir. Patojen bakterilerin ürettiği genotoksinler, DNA'nın çift sarmal yapısına zarar vererek kromozomal kırıklar oluşturabilir. *Bacteroides fragilis* ve *Helicobacter pylori* tarafından üretilen toksinler, DNA hasarına neden olabilen hidrojen peroksit ve diğer reaktif oksijen türlerini üreten insan spermin oksidaz enzimini aktive edebilir. Bu toksinlerin dışında *Enterococcus faecalis*, *Porphyromonas* sp., *Bilophila* ve *Fusobacterium* gibi diğer mikroorganizmalar da vücuda girer [85].

İnsan hücrelerine nüfuz edebilen, oksidatif ortamı artıran ve DNA mutasyonlarına neden olabilen hücre dışı oksijen türevi türler ve hidrojen sülfür üretebilirler. Son olarak B6 vitamini mikrobiyotamızda bakteriler tarafından sentezlenen B vitaminlerinden biridir [86]

Piridoksin eksikliğinin, 5,10-metilen-tetrahidrofolik asit için metilen gruplarının havuzunu azaltan serin hidroksi metiltransferaz ve betain-homosistein metiltransferaz aktivitelerini azalttığı ve ilişkili olabilecek DNA sentezi sırasında urasil birleşme sıklığında bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu yol ile DNA hasarına dolaylı olarak neden olabileceği gösterilmiştir [87]

2.2.2.3. Endojen ve Eksojen Bileşiklerin Metabolizması

Estrobolom ve androbolom, mikrobiyota ile meme ve prostat kanserleri gibi hormona bağımlı kanserler arasındaki ilişkiyi açıklayabilen mekanizmalardır. Estrobolom, östrojen metabolizması ve dolayısıyla dolaşım seviyeleri ile ilgili mekanizmanın sentezinden sorumlu olan mikrobiyal genlerin toplanmasıdır. Mikrobiyota/ estrobolomdaki bozulmalar, dolaşımdaki östrojenlerin ve metabolitlerinin yüksek seviyelerine yol açarak meme kanseri riskini artırabilir [88]. Östrojen benzeri metabolitler, bağırsakta oksidatif ve indirgeyici reaksiyonlarla ve kanserojen potansiyele sahip olabilecek östrojenle indüklenebilir büyüme faktörlerinin indüklenmiş bir senteziyle de üretilebilir. Ayrıca, bakteriyel β -glukuronidaz, ksenobiyotiklerin ve/veya ksenoöstrojenlerin dekonjugasyonuna katılarak enterohepatik yoldan geri alınmalarına yol açar ve böylece organizmada kalma sürelerini artırır [89].

Birçok β -glukuronidaz bakterisi, *Firmicutes* filumuna ait olan *Clostridium leptum* kümesi ve *Clostridium coccoides* kümesi olmak üzere iki baskın alt grupta bulunur. *Proteobacteria* filumunun bir üyesi olan *Escherichia* / *Shigella* bakteri grubu da β -glukuronidaz enzimlerine sahiptir [90].

β -Glukuronidaz ayrıca bisfenol-A gibi endokrin bozucu kimyasalların dekonjugasyonunda önemli bir rol oynayabilir ve bunların organizmada kalma sürelerini uzatabilir. Bazı endokrin bileşikler, bağırsak mikrobiyotasında ve ürettikleri metabolitlerde, artan inflamasyonla ilişkili olabilen değişiklikleri indükleyebilir [91].

2.2.2.4 Proinflamatuvar Yolların Aktivasyonu

Enflamasyon, etiyolojik ajandan bağımsız olarak karsinogenezin merkezi bir özelliğidir ve mikrobiyotanın ana onkojenik mekanizması olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyal virülans faktörleri, konakçı dokuda kronik enflamasyonu indükleyerek, nihayetinde düzensiz hale gelebilecek hücre proliferasyonunu uyarır ve apoptozun başarısızlığı ile birleştiğinde,

karsinogenez sürecinin başlamasıyla sonuçlanır. Mukozal bariyerlerin bütünlüğünün kaybı, karsinogenezde yer aldığı bilinen yolların (NF- κ B ve STAT3 gibi) aktivasyonu ile proinflatuar programları uyarır [92]. Bu nedenle, kolorektal kanser ile ilişkili *Fusobacterium nucleatum* , nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolunun aktivasyonunu indükleyebilir ve *Bacteroides fragilis* , karsinogenezi teşvik eden toksini salgılar [93].

Belirli mikroorganizmaların, TLR'ler ve nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler gibi konağın tanıma reseptörleri ile etkileşimler yoluyla uzak organlarda proinflatuar etkilere neden olabileceğine dair kanıtlar da vardır [94].

LPS ve TLR4 arasındaki etkileşim, hücre hayatta kalma yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır ve bağırsak mikrobiyomunun, gastrointestinal sistem dışında karsinogeneze katkıda bulunabileceği bir mekanizma olarak belirtilmiştir [95].

2.2.2.5. Bağışıklık Sistemi Düzensizliği

Bağışıklık sistemi, neoplastik potansiyele sahip anormal konakçı hücrelerinde ölümü indükleyerek karsinogenezi önlemede kilit bir rol oynar. İnsan mikrobiyotası, T-hücresi reseptör amplifikasyonu gibi mekanizmalar yoluyla ve bağışıklık tepkisinin kendisini artırarak kanseri engellemede bağışıklık sistemi ile iş birliği yapmasına rağmen, bazı bakteriler bir konağın bağışıklığını baskılayabilir Böylece tümörün bağışıklık sistemimiz tarafından tanınmamasına yardımcı olabilir. Bazı bakteriler, normalde onu inhibe eden bağışıklık mekanizmalarını bloke ederek karsinogenezi uyarabilir [96].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN EVRENİ VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10/09/2022 tarihinde onaylandı. Çalışma kliniğimizde tiroid tümörü nedeniyle opere edilen hastalarda prospektif, randomize olarak planlandı. Çalışmaya, yeni tanı almış tiroid tümörü olan 18-65 yaş

aralığındaki, son 3 ay içerisinde herhangi bir antibiyotik, sistemik steroid tedavisi almayan, bilinen başka malignite öyküsü olmayan, G*power programı ile yapılan güç analizi sonrası 15 hasta dahil edildi.

Yaş aralığı uymaması (>65 , <18), neoadjuvan kemoterapi alması, BMI uygun olmaması (>32 , <18), son 3 ay içerisinde antibiyotik tedavisi veya sistemik steroid tedavisi alması, bilinen başka malignite öyküsü olması, mevcut gebelik veya emzirme öyküsü olması, bilinen otoimmün komponentli hastalığı olması, gastrointestinal cerrahi geçirme öyküsü olması ve hastaların istememesi çalışma dışı bırakma kriterleri olarak belirlendi.

Tüm hastalara çalışma sözlü ve yazılı olarak anlatıldı. Çalışmayı kabul eden, dışlanma kriterlerine girmeyen, klinik olarak 15 tiroid kanseri hastası çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tümü hastanemiz patoloji bölümünde tiroid tümörü tanısı alıp operasyon planlanarak hastanemize yatışı yapıldıktan sonra hastaların demografik ve iletişim bilgileri alındı. Kendilerine hastalığı ve çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapıp, gönüllü onam formları alındı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Ardından hastaların tamamına steril bir şekilde gaita örneğinin nasıl verileceği anlatılarak gaita örnekleri toplandı. Per-operatif tiroid kanserli doku cerrahi sınırlar belirlendikten sonra kanserli ve normal sınırlardan 1 cm³ kanserli ve 1 cm³ normal tiroid doku örnekleri ayrı ayrı kaplara alınarak alınan tüm numuneler mikrobiyota analizi yapılmadan önce -80 °C de saklandı. Hastaların tanı anında hastanemizde yapılan ultrason görüntülemelerindeki en uzun akstaki tümör boyutu tümör çapı olarak kabul edildi. Bu yapılacak işlem hastaların yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi, ek hastalık öyküsü, alerji öyküsü, en son kullanılan antibiyotik öyküsü, covid geçirme, aşı öyküsü, tiroid kanseri histolojik alt tip, evre (TNM evrelemesi, American Joint Committee on Cancer evreleme sisteminin 8. Baskısına göre [63] belirlendi), metastaz, malign/normal tiroid doku örneği, gaita örneği (dışkı kültürü, GIS paneli, rektal swab), verileri toplandı. Hastaların patoloji spesmenleri görevli patoloji doktoru tarafından ameliyathanede sterilizasyona uygun farklı ekipmanlarla

kontaminasyonu engelleyecek şekilde alınacak sonrasında DNA izolasyonu için nitrojen tankına sevk edildi. Ardından hastadan alınan numuneler üzerinde Tıbbi Genetik bölümü tarafından DNA izolasyonu yapıldı.

DNA izolasyonu:

-80°C'de saklanan örnekler "PureLink Microbiome DNA Purification Kit" kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Dizileme yapılana kadar izole edilen DNA- 20°C'de saklandı.

Amplikonun Hazırlanması:

16S hipervariable bölgenin amplifikasyonu

Ion 16STM Metagenomics Kit (Cat no. A26216) ile yapıldı. PCR işlemi için hazırlanan PCR karışımı 96- kuyucuklu 0.2 ml PCR plaklarına aktarıldı ve plakların yüzeyi Microseal film ile kapatıldı. PCR karışımı ve PCR koşulları aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı.

Tablo 8: PCR Karışımı

Komponent	Örnek / pozitif kontrol hacim	Negatif kontrol Hacim
2XEnvironmentalMasterMix	15µl	15µl
16SPrimerSet (IOX)	3 µL	3µl
DNA (örnekveyaditoe <i>E.coli</i>)	2-12µLörnekveya2µLdiluekontrol	-
Molekülergradesu	30µL'yetamamla	12µl
Toplam	30	30ul

Tablo 9: PCR Koşulları

95°C	10 dakika	
95°C	30 saniye	18-25 döngü
58°C	30 saniye	
72°C	20 saniye	
72°C	7 dakika	
4°C	Gece Boyu	

PCR işleminden sonra 1 µl PCR ürünü kullanılarak %2' lik agaroz jelde ürün kontrolü yapıldı.

Amplifikasyon ürününün temizlenmesi

AMPureR XP Kitt, %70 etanol, DynaMagTM-96 Bottom Magnet, Nukleazdan arındırılmış su kullanılarak kitin önerileri doğrultusunda temizleme işlemi yapıldı.

Kütüphane hazırlanması ve DNA miktarının hesaplanması

Temizleme işleminden sonra Quant-iT dsDNA Assay Kit, High Sensitivity (Cat no. Q33120) kit ile kütüphane hazırlamasına girildi DNA miktarı hesaplandı.

Kütüphanenin hazırlanması

Havuzlanmış ampikonların onarılması ve temizlenmesi

Ion Plus Fragment Library Kit (Cat no. 4471252) kullanılarak kitin önerileri doğrultusunda yapıldı.

Birleştirme ve Çentik Onarımı

Barkodlanmış kütüphaneler için Ion XpressTM Barcode Adapters 1-16 Kit (Cat no. 4471250) kullanılarak 0.2-ml'l ik PCR tüpleri içinde ligasyon işlemi yapıldı.

Adaptöre bağlanma ve DNA'nın temizlenmesi

AMPureR XP Kit, % 70 etanol, DynaMagTM -96 Bottom Magnet, TE kullanılarak kitin önerileri doğrultusunda temizleme işlemi yapıldı.

Kütüphane konsantrasyonunun saptanması

Ion Universal Library Quantitation Kit (Cat. no. A26217) kullanılarak kütüphaneler kantite edildi, kantitasyon için qPCR kullanıldı.

Kalıp Hazırlama İşlemi

Kalıp hazırlama işlemi Ion OneTouchTM 2 System ve Ion PGMTMHi-QTh1 OT2 Kit (Cat. no. A27739) kullanıldı.

Kütüphanenin dizilemesi

Ion Personal Genome Machine, Ion 3 J 4TM Chip v2 ve Ion PGM Hi-QTM Sequencing Kit (Cat. no. A25592) kullanılarak elde edilen kütüphaneler dizilendi.

Sonuçların değerlendirilmesi

Gerekli veri tabanları kullanılarak mikrobiyota kompozisyonu alem, filum, sınıf, takım, aile, cins ve tür düzeyinde sınıflandırıldı.

Tablo 10: Kütüphane dizilemesi.

Komponent	Barkodlanmamış kütüphaneler için hacim	Barkodlanmış kütüphaneler için hacim
DNA	-25µL	-25µL
10X Ligaz Buffer	10µL	10µL

Adaptorler veya Ion PI Adaptor	2µL	2µL
Ion Xpress TM Barcode X	-	2µL
dNTP Mix	2µL	2µL
Nuclease-freesu	51uL	49uL
DNA Ligaz	2uL	2uL
Nick Repair Polimeraz	8µL	8µL
Total	100µL	100µL

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmenin tamamı IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelerik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzdelerik) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan değişkenler için bağımsız örneklem Student t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Kruskal Wallis uygulandı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlandığında eşleştirilmiş t testi, sağlanmadığında Wilcoxon-Signed Rank testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ve Fischer Exact testi ile belirlendi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ olması istatistiksel farklılık açısından anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kliniğimizde 2022-2024 yılları arasında, tiroid kanseri tanısı alan 13 (%86,7) kadın hasta ve 2 (%13,3) erkek hasta olmak üzere toplam 15 hasta dahil edildi. Opere edilen hastaların yaşı $43 \pm 10,46$ yıl idi. Hastaların tanı anındaki tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında ise tiroid fonksiyon testleri normal aralıklarda saptandı. 6 (%40) hastada multiple tiroid tümör bulunurken 9 (%60) hastada tek tümör bulunmakta idi. Tümör çapları ise medyanı 10 (6-15) mm idi. Tutulan lenf nodu sayısı medyanı 1 (0-24) adet idi. Preopoperatif biyopsi tanıları ise 7 (%46,7) hastada malignite kuşkulu, 4 (%26,7) hastada papiller tiroid kanseri, 3 (%20) hastada malign, 1 (%6,7) hastada önemi bilinmeyen atipi idi. Tümör lokalizasyonu ise 6 (%40) hastada sağ, 6 (%40) hastada sol 1 (%6,7) hastada istmus 2 (%13,3) hastada bilateral idi (Tablo 11). Tümör histolojik tiplerine bakıldığında ise; tüm hastalar papiller tiroid kanseri (PTK) tanısı ön tanısı ile opere edildi. Patolojilerinde 10 (%66,5) hasta papiller tiroid kanseri klasik tip, 2 (%13,5) hasta papiller onkositik tip, 3 (%20) hasta papiller infiltratif tip kanser ile uyumlu idi. Tümörlerin kapsüler, parankim lenfatik invazyon durumları Tablo 12 'de gösterildi. Cerrahi prosedür olarak 14 (%94) hastaya sadece total tiroidektomi operasyonu yapıldı. Ekstratiroidal yayılım gösteren ve metastatik olan 1 (%6,7) hastaya total tiroidektomiye ek olarak sol lateral boyun diseksiyonu ve yapıldı.

Tablo 11: Demografik Bilgiler ve Klinik Bilgiler.

Cinsiyet, n (%)	
K	13 (86,7)
E	2 (13,3)
Yaş, yıl ort ± SS	43 ± 10,46
Tümör Çapı, (mm)medyan (IQR)	10 (6-15)
Lenf Nodu, medyan (IQR)	1 (0-24)
Tiroid Fonksiyon Testleri	
Serbest T3 ng/dL (2-4,4)	2,91 ±0,87
Serbest T4 ng/dL (0,85-1,6)	1,24 ±0,35
TSH mIU/L (0,27-4,2)	1,86 ±1,19
Tiroglobulin ng/mL (3,5-77)	11,16 ±16
Anti TG antikor IU/mL (0-115)	23,7 ±14,7
Preopoperatif Biyopsi tanısı, n (%)	
Malignite Kuşkulu	7 (46,7)
Papiller Ca	4 (26,7)
Malign	3 (20)
Önemi Bilinmeyen Atipi	1 (6,7)
Tümör Multiple, n (%)	
Yok	9 (60)
Var	6 (40)
Tümör Tipi, n (%)	
Papiller Klasik Tip	10 (66,7)
Papiller Onkositik	2 (13,3)
Papiller İnfiltratif	3 (20)
Lokalizasyon, n (%)	
Sağ	6 (40)
Sol	6 (40)
İsthmus	1 (6,7)
Bilateral	2 (13,3)

Ort: Ortalama, SS: Standard sapma, IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelerik), n: Sayı

Tablo 12: Tiroid kanseri tipleri ve invazyon durumu.

		Papiller Klasik Tip (n=10)	Papiller Onkositik Tip (n=2)	Papiller İnfiltratif Tip (n=3)
Enkapsulasyon	Var	5	2	0
	Yok	5	0	3
Kapsüler İnvazyon	Var	4	0	2
	Yok	6	2	1
Parankim invazyonu	Var	3	1	0
	Yok	7	1	3
Lenfatik invazyon	Var	9	0	3
	Yok	1	2	0
Vasküler İnvazyon	Var	0	0	0
	Yok	10	2	3
Perinöral İnvazyon	Var	0	0	0
	Yok	10	2	3
Nekroz	Var	0	0	0
	Yok	10	2	3

Bu çalışmada hastaların kanserli olmayan tiroid dokularından alınan örneklerin mikrobiyota sonuçları, tiroid kanserli dokularından alınan örneklerin mikrobiyota sonuçları ve gaita örneklerinin mikrobiyota sonuçlarını karşılaştırarak değerlendirme yapıldı.

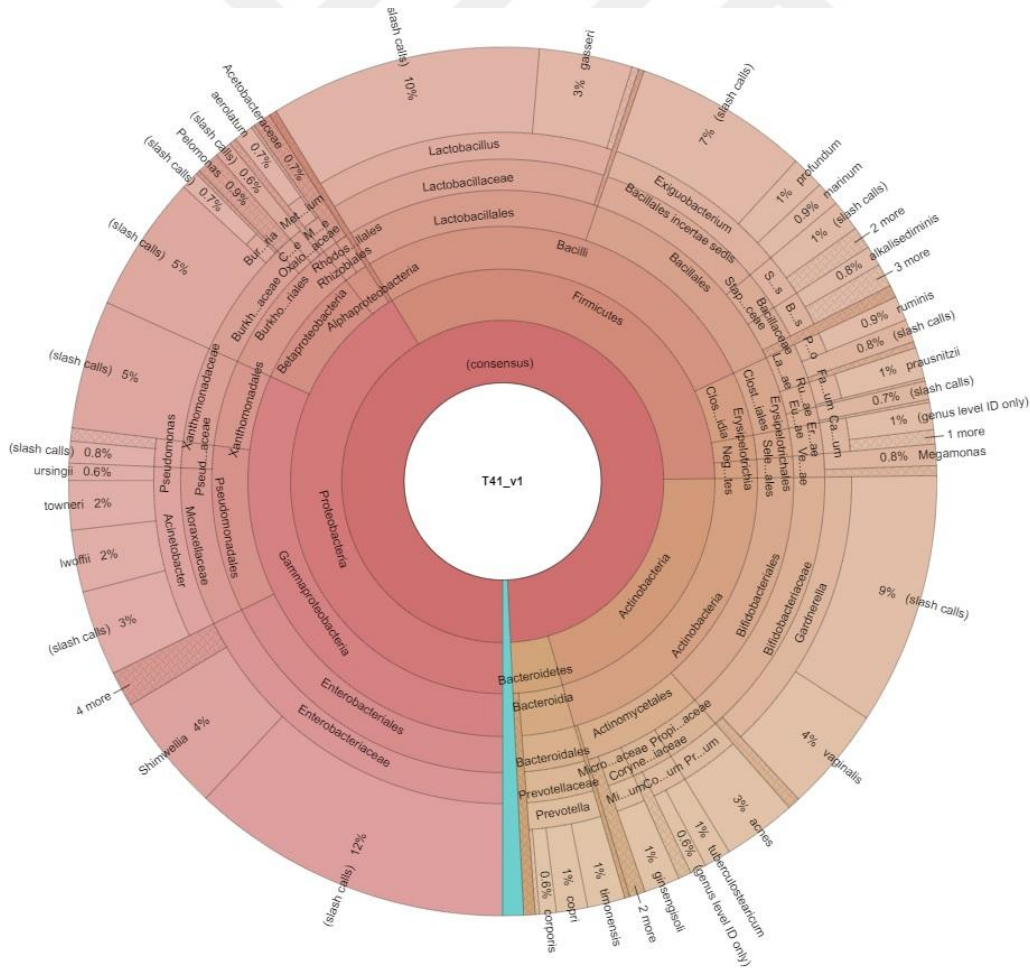
Çalışmamızda tiroid kanseri tanısı alarak cerrahi uygulanan hastaların per-operatif alınan tümörlü ve normal tiroid dokuları ile gaita örnekleri -80 C' de saklanarak sonrasında mRNA analizi ile bakteri Familya, Genus ve Speciesleri ayrı ayrı izole edildi. Normal tiroid

dokusu örnekleri N1-15, Tümörlü tiroid dokusu örnekleri T1-15, Gaita örnekleri M1-15 olarak adlandırılarak analiz sağlandı. Yapılan bu analizler sonucunda 115 farklı Familya, 192 farklı Genus, 343 farklı Species izole edildi. 16 farklı Genus, 23 farklı Familya, 20 farklı Species farklı karşılaştırmalarda istatistiksel farklı sonuçlar saptandı.

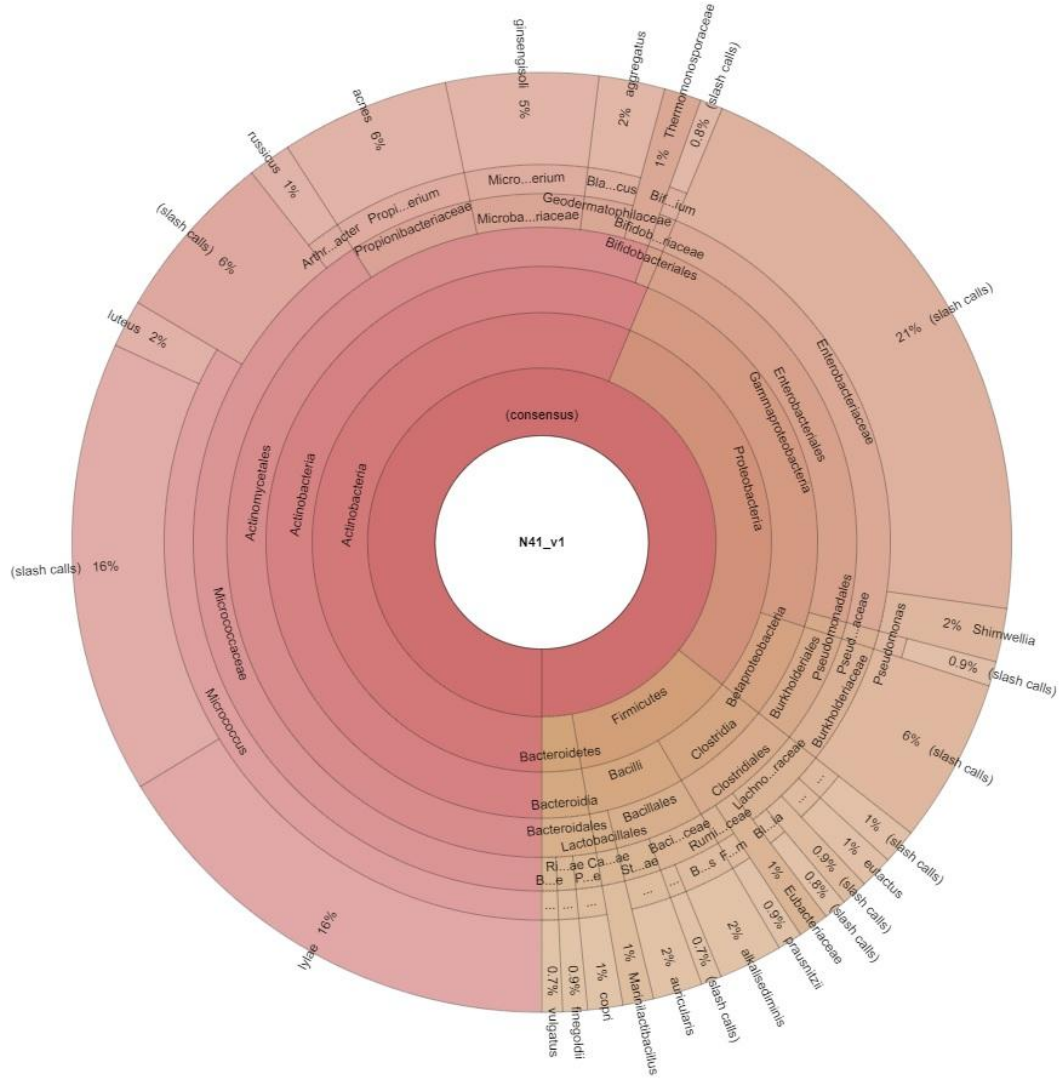
Hastaların gaita örneklerinin incelenmesi

Onbeş hastanın tamamından alınan gaita örnekleri yine kendi dokuları ile karşılaştırılmak üzere mRNA analizi sonucu bakteri Familya, Genus ve Speciesleri ayrı ayrı incelendi. Bakteri çeşitliliği ve farklı hastalarda farklı üreme miktarları tespit edildi.

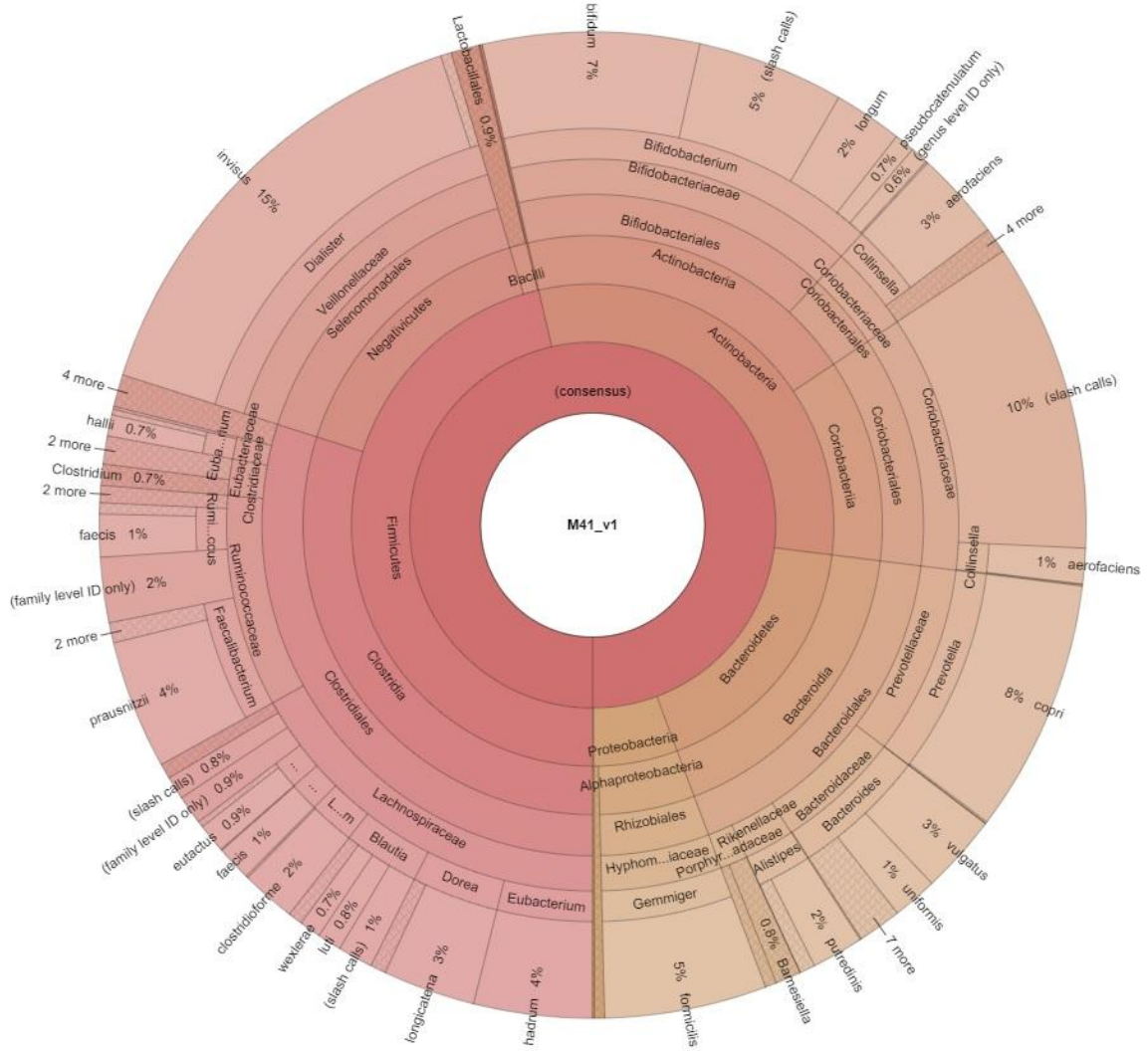
Grafik 1: Tümörlü Tiroid dokusu örneklerinin Genus Analizi



Grafik 2: Normal Tiroid dokusu örneklerinin Genus Analizi

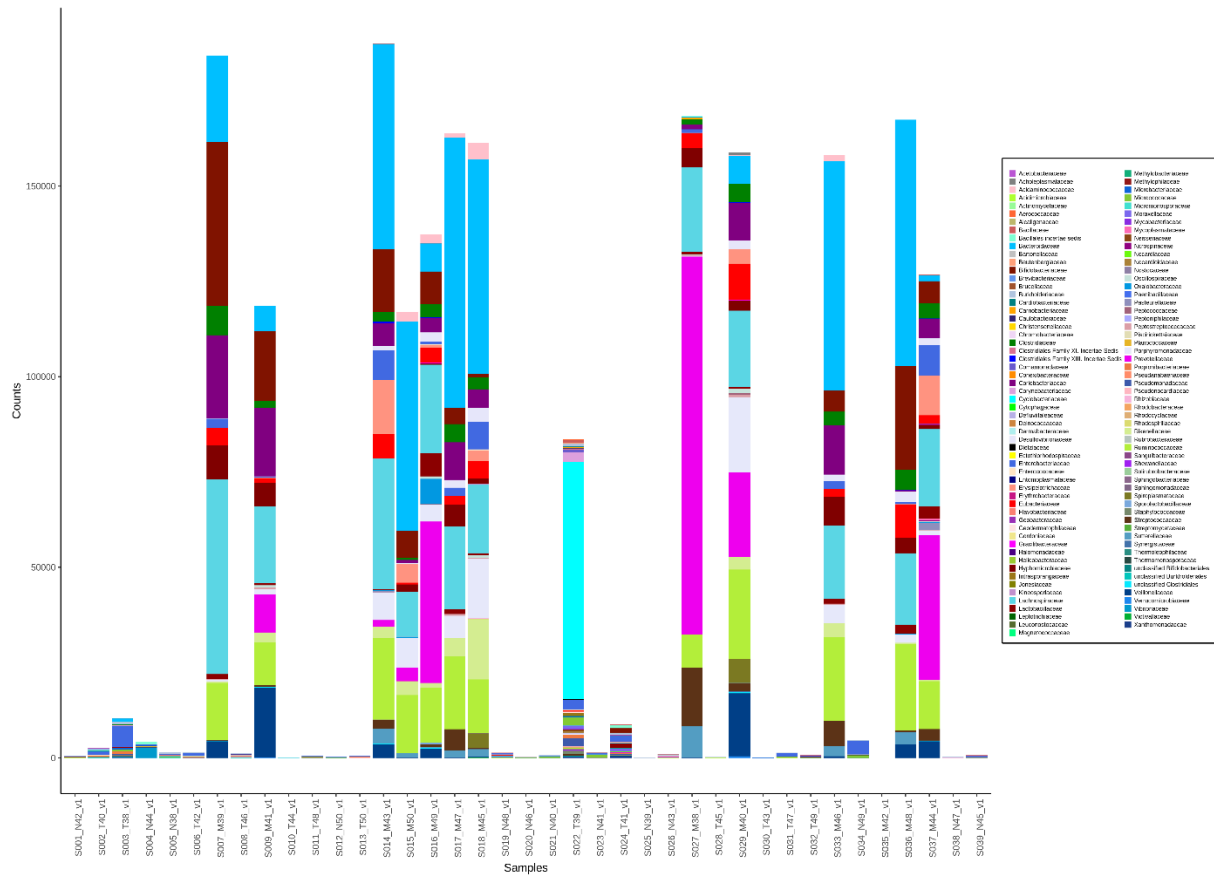


Grafik 3: Gaita Örneklerinin Genus Analizi.



Hastaların gaita örneklerinde izole edilen örnekler ayrı ayrı hasta bazlı olarak analiz edilerek grafikler oluşturuldu. Hastalar hem kendi doku örnekleriyle hem de birbirleriyle karşılaştırılarak sonuçlar elde edildi. (Grafik 4)

Grafik 4: Tümörlü Normal ve Gaita Örneklerinin Family Analizi



Bakteri Familyalarının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 15 hastanın tümörlü tiroid dokusu, normal tiroid dokusu ve gaita örneklerinden izole edilen bakteri familyaları analiz edildiğinde toplamda 115 farklı bakteri familyasının mevcut olduğu tespit edildi.

Bu 115 farklı familyanın hastaların birbiri ile ve kendi tümörlü dokusu ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda özellikle 23 farklı familya tipinin tümörlü ve normal dokuda farklı üreme potansiyeli gösterdiği görüldü. Gaita örnekleri ile yapılan kıyaslamalarda anlamlı sonuç elde edilemedi (Tablo 13).

Tablo 13: Tümörlü Doku, Normal Doku ve Gaita örneklerinde elde edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Familyaları.

	Normal Doku (n=15)	Tümörlü Doku (n=15)	Gaita (n=15) Medyan (IQR)	p*
FAMILY				
Erysipelotrichaceae	0 (0-0)	0 (0-29)	162 (0-3763)	0,001
Enterococcaceae	28 (0-66)	0 (0-55)	0 (0-17)	0,320

Streptococcaceae	0 (0-0)	456 (96-624)	660 (269-5516)	<0,001
Sphingomonadacea	0 (0-0)	0 (0-20)	0 (0-0)	0,513
Burkholderiaceae	99 (77-120)	100 (58-552)	0 (0-0)	<0,001
Clostridiaceae	0 (0-20)	648 (188-1277)	3531 (1910-4769)	<0,001
Prevotellaceae	0 (0-10)	0 (0-22)	12 (0-22273)	0,032
Enterobacteriaceae	115 (70-252)	691 (115-1569)	1987 (299-7279)	0,024
Eubacteriaceae	0 (0-29)	10 (0-71)	3844 (2162-4617)	<0,001
Veillonellaceae	0 (0-18)	0 (0-103)	444 (207-4351)	<0,001
Propionibacteriaceae	14 (10-25)	65 (0-242)	0 (0-0)	<0,001
Lactobacillaceae	0 (0-0)	0 (0-785)	792 (386-1352)	<0,001
Micrococcaceae	13 (0-82)	10 (0-247)	0 (0-0)	0,002
Hyphomicrobiaceae	12 (0-25)	0 (0-11)	2726 (1099-6295)	<0,001
Bacillaceae	26 (0-68)	56 (0-144)	0 (0-59)	0,062
Ruminococcaceae	20 (0-49)	21 (0-112)	15006 (12462-	<0,001
Acetobacteraceae	0 (0-0)	11 (0-60)	0 (0-0)	<0,001
Lachnospiraceae	60 (29-102)	27 (0-130)	20086 (17947-	<0,001
Comamonadaceae	13 (0-47)	31 (0-77)	0 (0-0)	0,001
Microbacteriaceae	40 (32-74)	45 (10-118)	0 (0-0)	<0,001
Pseudomonadaceae	11 (0-65)	15 (0-115)	0 (0-0)	0,003
Bacteroidaceae	0 (0-11)	0 (0-0)	53901 (6566-	<0,001
Bifidobacteriaceae	0 (0-12)	115 (0-512)	5607 (857-16375)	<0,001

Çalışmaya alınan 15 hastanın tümörlü tiroid dokusunda ve normal tiroid dokusunda farklı üreme paterni gösteren 115 farklı familya kendi arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiği görüldü (Tablo-14). Streptococcaceae, Clostridiaceae, Acetobacteraceae, Bifidobacteriaceae familyaları tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo-14: Tümörlü ve Normal tiroid dokusundan izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Familyaları.

	Normal Doku (n=15)	Tümörlü Doku (n=15)	p*
FAMILY			
Erysipelotrichaceae	0 (0-0)	0 (0-29)	0,174
Enterococcaceae	28 (0-66)	0 (0-55)	0,412
Streptococcaceae	0 (0-0)	456 (96-624)	<0,001
Sphingomonadaceae	0 (0-0)	0 (0-20)	0,461
Burkholderiaceae	99 (77-120)	100 (58-552)	0,595
Clostridiaceae	0 (0-20)	648 (188-1277)	<0,001
Prevotellaceae	0 (0-10)	0 (0-22)	0,367
Enterobacteriaceae	115 (70-252)	691 (115-1569)	0,056
Eubacteriaceae	0 (0-29)	10 (0-71)	0,624
Veillonellaceae	0 (0-18)	0 (0-103)	0,367
Propionibacteriaceae	14 (10-25)	65 (0-242)	0,067
Lactobacillaceae	0 (0-0)	0 (0-785)	0,098
Micrococcaceae	13 (0-82)	10 (0-247)	0,902
Hyphomicrobiaceae	12 (0-25)	0 (0-11)	0,345
Bacillaceae	26 (0-68)	56 (0-144)	0,137
Ruminococcaceae	20 (0-49)	21 (0-112)	0,486
Acetobacteraceae	0 (0-0)	11 (0-60)	0,011
Lachnospiraceae	60 (29-102)	27 (0-130)	0,106
Comamonadaceae	13 (0-47)	31 (0-77)	0,512
Microbacteriaceae	40 (32-74)	45 (10-118)	0,713
Pseudomonadaceae	11 (0-65)	15 (0-115)	0,775
Bacteroidaceae	0 (0-11)	0 (0-0)	0,653
Bifidobacteriaceae	0 (0-12)	115 (0-512)	0,041

IQR: Interquartile range (25.-75. percentile) * Kruskal-Wallis test Bold p değerler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermektedir p<0.05)

Bakteri Genuslarının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 15 hastanın tümörlü tiroid dokusu, normal tiroid dokusu ve gaita örneklerinden izole edilen bakteri genusları analiz edildiğinde toplamda 192 farklı bakteri genusunun mevcut olduğu tespit edildi.

Bu 192 farklı genus hastaların birbiri ile ve kendi tümörlü dokusu ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda özellikle 16 farklı Genus tipinin tümörlü ve normal dokuda farklı üreme potansiyeli gösterdiği görüldü. İstatistiksel analize gaita örneklerindeki sonuçlarda

katıldığında hem tümörlü dokuda hem de gaitada anlamlı pozitiflik olup normal dokuda anlamlı oranda az olarak Lactobasillus genusu olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Tümörlü doku, normal doku ve gaita örneklerinde elde edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Genusları.

	Normal Doku (n=15) Medyan (IQR)	Tümörlü Doku (n=15) Medyan (IQR)	Gaita (n=15) Medyan (IQR)	P*
GENUS				
Ruminococcus	23 (11-55) ^a	52 (31-296) ^a	3016 (2095-4485) ^b	<0,001
Eubacterium	0 (0-13) ^a	10 (0-20) ^a	2174 (1007-4775) ^b	<0,001
Staphylococcus	0 (0-44) ^{ab}	37 (0-215) ^a	0 (0-0) ^b	0,003
Bifidobacterium	0 (0-44) ^a	0 (0-41) ^a	5607 (857-16375) ^b	<0,001
Neisseria	0 (0-27) ^a	867 (156-1237) ^b	0 (0-0) ^a	<0,001
Propionibacterium	13 (10-25) ^a	167 (0-356) ^a	0 (0-0) ^b	<0,001
Butyricimonas	323 (17-465) ^a	0 (0-14) ^a	3287 (2953-4251) ^b	<0,001
Bacillus	13 (0-32) ^a	31 (0-456) ^a	0 (0-0) ^b	0,001
Bacteroides	0 (0-11) ^a	0 (0-0) ^a	50828 (6516-59490) ^b	<0,001
Streptococcus	0 (0-44) ^a	53 (12-232) ^{ab}	555 (101-5505) ^b	<0,001
Prevotella	10 (0-23)	296 (11-645)	0 (0-18630)	0,052
Lactobacillus	0 (0-32) ^a	566 (134-1032) ^b	749 (107-1352) ^b	<0,001
Clostridium	8 (0-26) ^a	0 (0-0) ^a	1507 (1029-4105) ^b	<0,001
Microbacterium	40 (19-91) ^a	58 (10-118) ^a	0 (0-0) ^b	<0,001
Shimwellia	10 (0-26) ^{ab}	71 (0-391) ^a	0 (0-0) ^b	0,001
Faecalibacterium	13 (0-43) ^a	0 (0-102) ^a	8379 (6534-10351) ^b	<0,001

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdilik)

*Kruskal-Wallis testi

Çoklu karşılaştırma test sonuçları üst indislerle verilmiştir. Ortak harf bulunmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan 15 hastanın tümörlü tiroid dokusunda ve normal tiroid dokusunda farklı üreme paterni gösteren 16 farklı genus kendi arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiği görüldü (Tablo 16). Neisseria, Streptococcus, Prevotella, Lactobacillus genusları tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak daha anlamlı fazla saptanırken, Butyricimonas genusu normal dokuda tümörlü dokuya göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p<0,001$).

Tablo 16: Tümörlü ve normal tiroid dokusundan izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri genusları.

	Normal Doku (n=15)	Tümörlü Doku (n=15)	p*
GENUS			
Ruminococcus	23 (11-55)	52 (31-296)	0,067
Eubacterium	0 (0-13)	10 (0-20)	0,106
Staphylococcus	0 (0-44)	37 (0-215)	0,233
Bifidobacterium	0 (0-44)	0 (0-41)	1
Neisseria	0 (0-27)	867 (156-1237)	<0,001
Propionibacterium	13 (10-25)	167 (0-356)	0,126
Butyricimonas	323 (17-465)	0 (0-14)	0,001
Bacillus	13 (0-32)	31 (0-456)	0,285
Bacteroides	0 (0-11)	0 (0-0)	0,486
Streptococcus	0 (0-44)	53 (12-232)	0,010
Prevotella	10 (0-23)	296 (11-645)	0,002
Lactobacillus	0 (0-32)	566 (134-1032)	<0,001
Clostridium	8 (0-26)	0 (0-0)	0,074
Microbacterium	40 (19-91)	58 (10-118)	0,595
Shimwellia	10 (0-26)	71 (0-391)	0,126
Faecalibacterium	13 (0-43)	0 (0-102)	0,870

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik) *Mann-Whitney U testi

Bakteri Specieslerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 15 hastanın tümörlü tiroid dokusu, normal tiroid dokusu ve gaita örneklerinden izole edilen bakteri familyaları analiz edildiğinde toplamda 343 farklı bakteri speciesinin mevcut olduğu tespit edildi.

Bu 343 farklı familyanın hastaların birbiri ile ve kendi tümörlü dokusu ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda özellikle 20 farklı species tipinin tümörlü ve normal dokuda farklı üreme potansiyeli gösterdiği görüldü. İstatistiksel analize gaita örneklerindeki sonuçlarda katıldığında anlamlı sonuçlar elde edilemediği görüldü (Tablo 17).

Tablo-17: Gaita, tümörlü ve normal tiroid dokusundan izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Speciesleri.

	Normal	Tümörlü Doku	Gaita (n=15)	p*
	Doku	(n=15)	Medyan (IQR)	
SPECIES				
Micrococcus_lylae	0 (0-27)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,300
Eubacterium_ramulus	0 (0-0)	0 (0-0)	54 (0-112)	<0,001
Clostridium_sp	0 (0-0)	0 (0-0)	325 (0-1087)	<0,001
Eubacterium_hallii	0 (0-0)	0 (0-0)	345 (123-542)	<0,001
Faecalibacterium_prausnitzii	0 (0-18)	0 (0-26)	8047 (5020-9904)	<0,001
Coprococcus_eutactus	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1231)	0,059
Pseudobutyrvibrio_ruminis	0 (0-0)	0 (0-0)	445 (0-1407)	<0,001
Ruminococcus_faecis	0 (0-0)	0 (0-0)	805 (98-1094)	<0,001
Bacteroides_uniformis	0 (0-0)	0 (0-0)	1740 (92-4636)	<0,001
Bilophila_wadsworthia	0 (0-0)	0 (0-0)	1738 (83-2009)	<0,001
Gemmiger_formicilis	0 (0-0)	0 (0-0)	2726 (353-5775)	<0,001
Eubacterium_eligens	0 (0-0)	0 (0-0)	128 (32-158)	<0,001
Arthrobacter_russicus	0 (0-13)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,021
Bifidobacterium_pseudocaten	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-117)	0,048
Propionibacterium_acnes	13 (10-	158 (0-262)	0 (0-0)	<0,001
Prevotella_copri	0 (0-11)	0 (0-0)	0 (0-17781)	0,231
Eubacterium_hadrum	0 (0-0)	0 (0-0)	332 (153-1144)	<0,001
Ruminococcus_bromii	0 (0-0)	0 (0-0)	974 (0-2347)	<0,001
Microbacterium_ginsengisoli	40 (19-	29 (0-118)	0 (0-0)	<0,001
Bacteroides_vulgatus	0 (0-16)	0 (0-0)	5470 (172-36862)	<0,001

IQR: Interquartile range (25.-75. percentile) * Kruskal-Wallis test Bold p değerler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermektedir p<0.05)

Çalışmaya alınan 15 hastanın tümörlü tiroid dokusunda ve normal tiroid dokusunda farklı üreme paterni gösteren 20 farklı species kendi arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiği görüldü (Tablo 18). *Propionibacterium acnes* tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek saptandı (p=0,045).

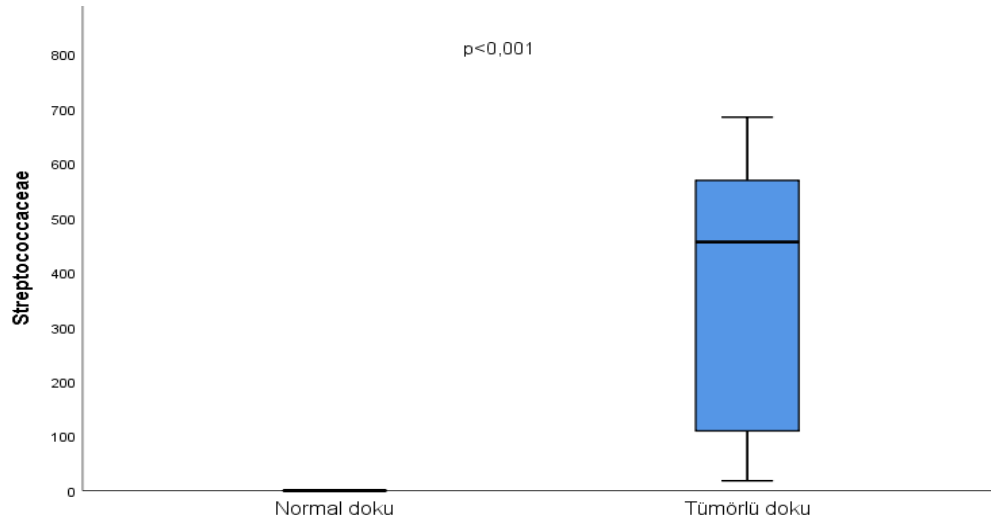
Tablo-18: Tümörlü ve Normal tiroid dokusundan izole edilen ve farklı üreme paterni gösteren bakteri Speciesleri.

	Normal Doku (n=15)	Tümörlü Doku (n=15)	p*
SPECIES			
<i>Micrococcus_lylae</i>	0 (0-27)	0 (0-0)	0,461
<i>Eubacterium_ramulus</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,806
<i>Clostridium_sp</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,539
<i>Eubacterium_hallii</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,775
<i>Faecalibacterium_praus</i>	0 (0-18)	0 (0-26)	1
<i>Coprococcus_eutactus</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	1
<i>Pseudobutyrvibrio_rum</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	1
<i>Ruminococcus_faecis</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,806
<i>Bacteroides_uniformis</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,744
<i>Bilophila_wadsworthia</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,683
<i>Gemmiger_formicilis</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,967
<i>Eubacterium_eligens</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,806
<i>Arthrobacter_russicus</i>	0 (0-13)	0 (0-0)	0,267
<i>Bifidobacterium_pseudo</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,367
<i>Propionibacterium_acne</i>	13 (10-25)	158 (0-262)	0,045
<i>Prevotella_copri</i>	0 (0-11)	0 (0-0)	0,567
<i>Eubacterium_hadrum</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,775
<i>Ruminococcus_bromii</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,775
<i>Microbacterium_ginsen</i>	40 (19-91)	29 (0-118)	0,539
<i>Bacteroides_vulgatus</i>	0 (0-16)	0 (0-0)	0,486

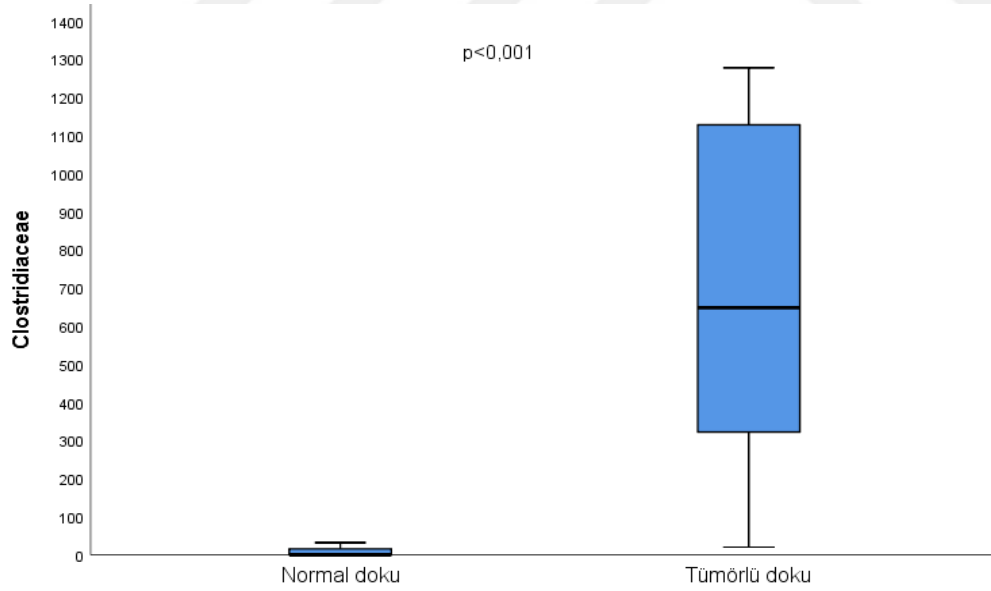
IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelerik) *Mann-Whitney U testi Bold p değerler istatistiksel olarak anlamlı

sonuçlar göstermektedir (p<0.05)

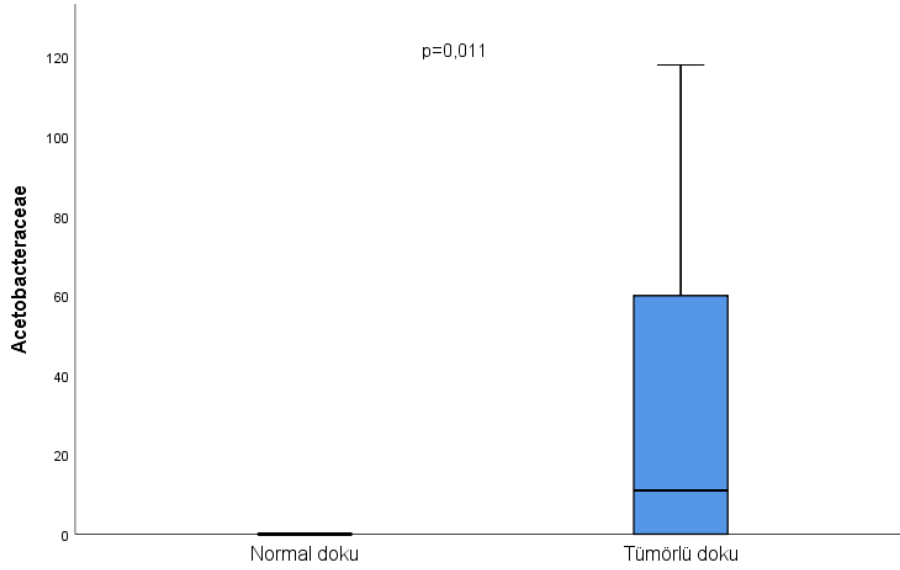
Grafik 5: Streptococcaceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



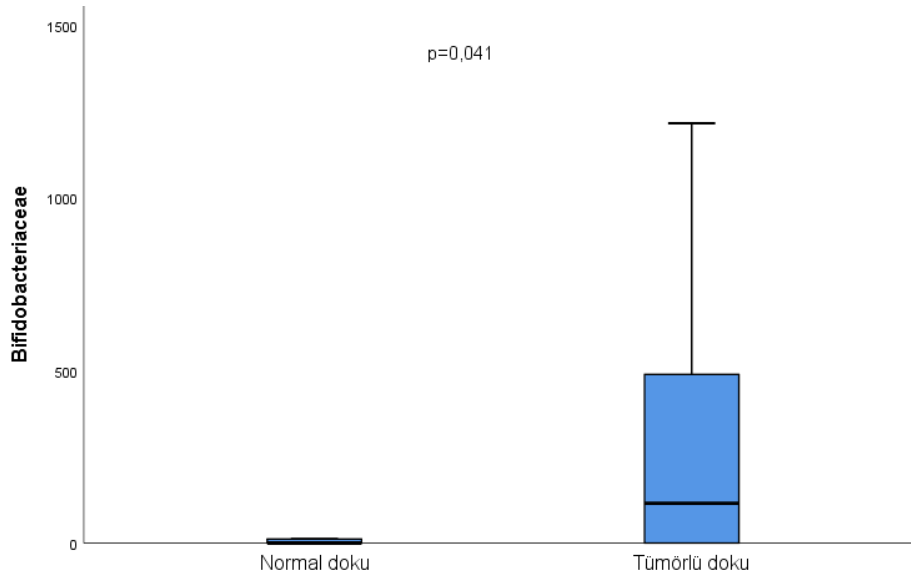
Grafik 6: Clostridiaceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



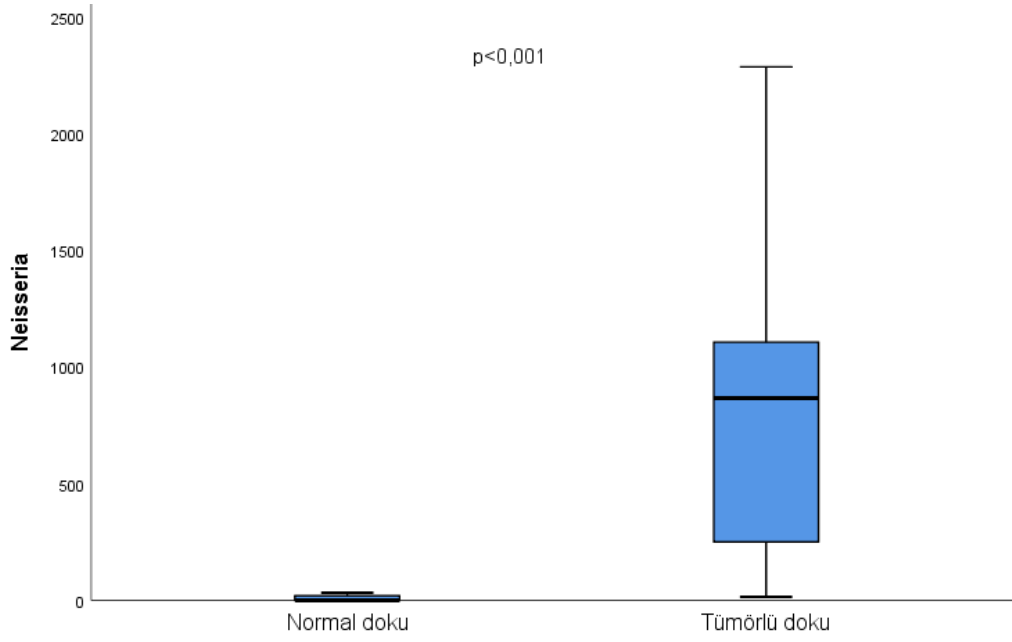
Grafik 7: Acetobacteraceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



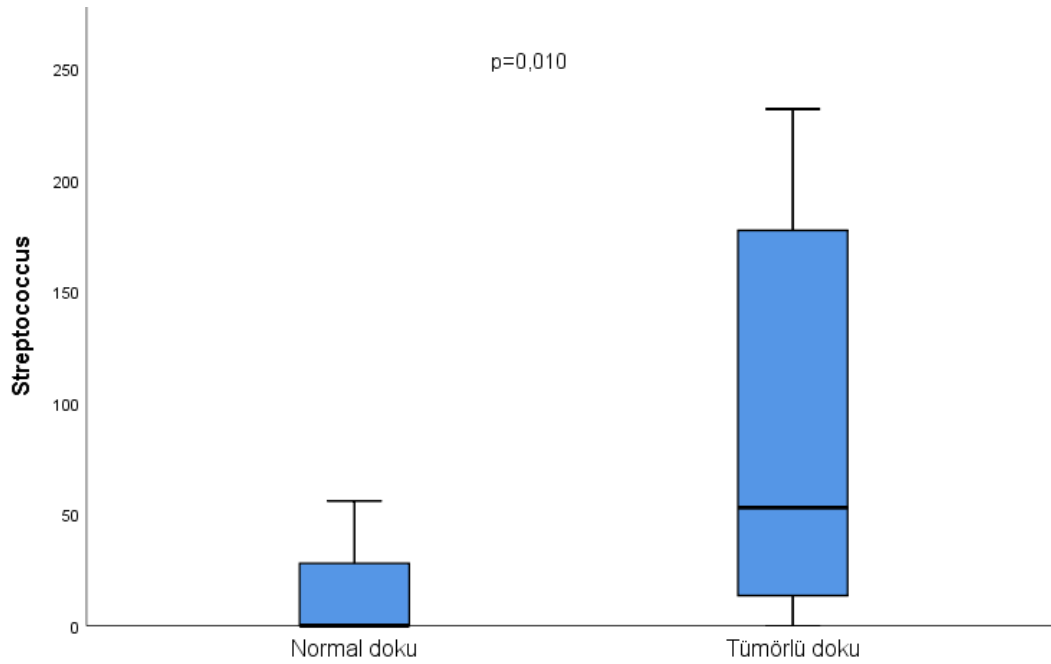
Grafik 8: Bifidobacteriaceae isimli bakteri familyasının tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



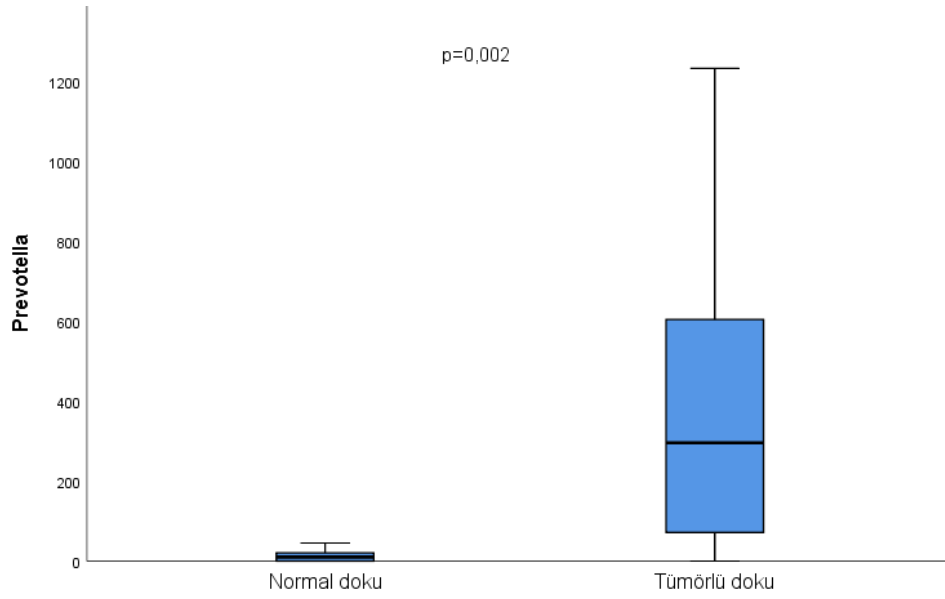
Grafik 9: Neisseria isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



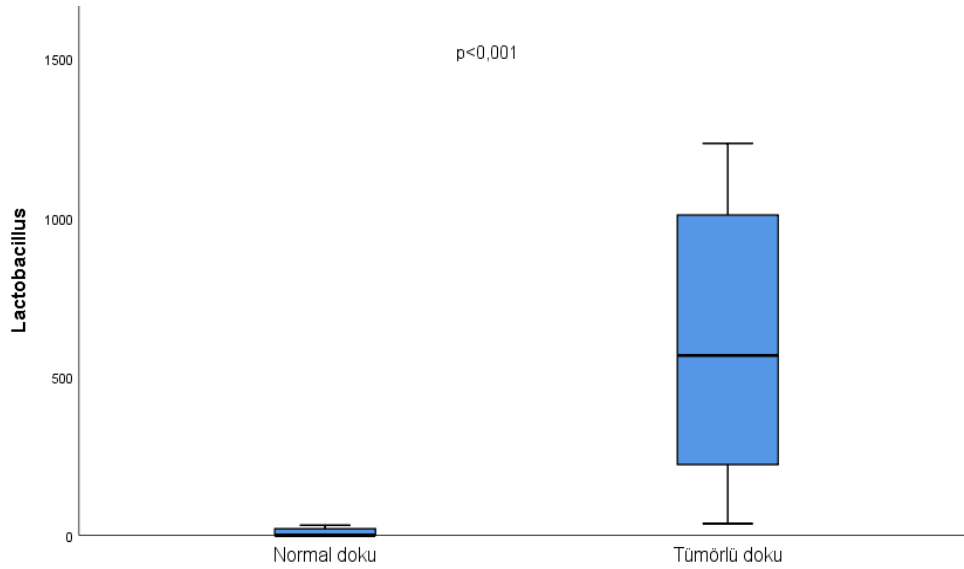
Grafik 10: Streptococcus isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



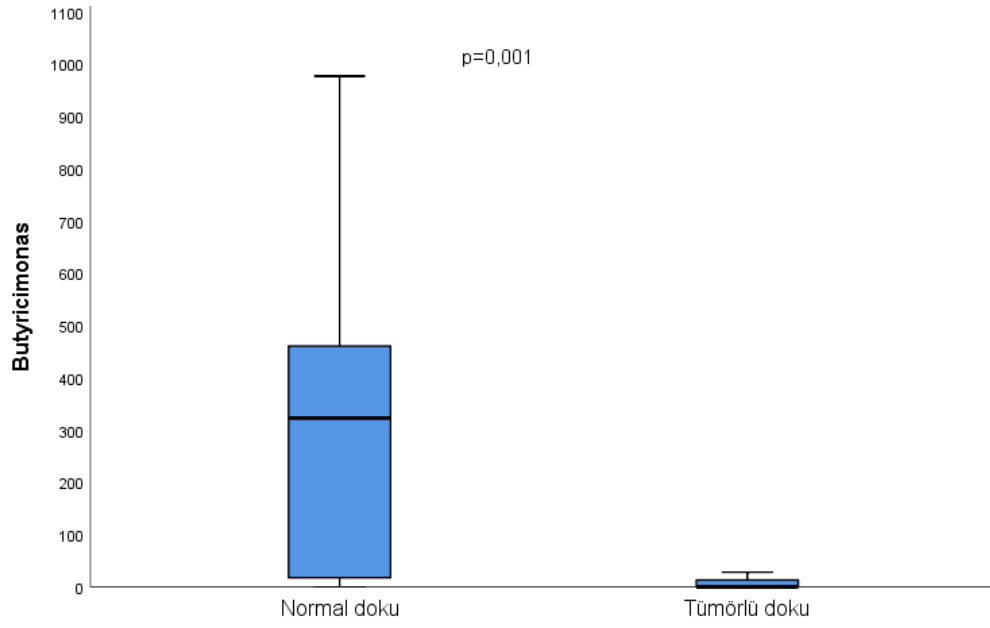
Grafik 11: Prevotella isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



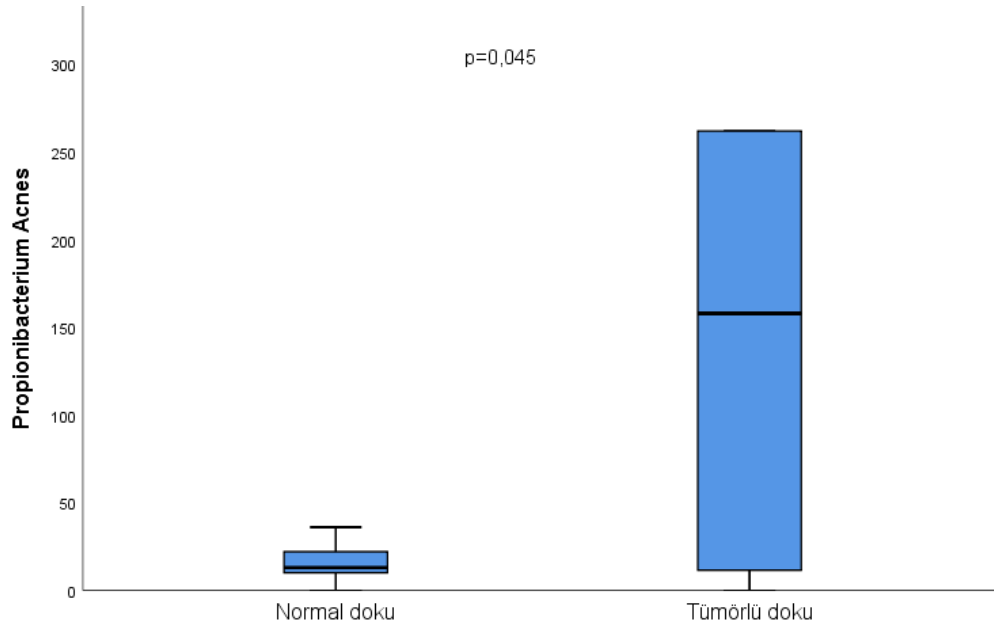
Grafik 12: Lactobacillus isimli bakteri Genusunun tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



Grafik 13: Butyricimonas isimli bakteri Genusunun normal tiroid dokusunda tümörli tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



Grafik 14: *Propionibacterium acnes* isimli bakteri Speciesinin tümörlü tiroid dokusunda normal tiroid dokusuna göre anlamlı olarak fazla bulunduğunu gösteren grafik



5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri ve tiroid nodülleri, tiroid endokrin hastalıklarının en yaygın formudur. Bağırsak mikrobiyomu, sağlıklı bir insan vücudu için son derece önemli olup, özellikle bağışıklık ve endokrin sistem için kritik rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyomu ile tiroid kanserleri arasındaki ilişkiyi ele alan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmalar karmaşık ve metabolik olarak aktif bir topluluk olan bağırsak mikrobiyomunun, konakçıdaki tiroid homeostazını muhtemelen etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda Streptococcaceae, Clostridiaceae, Acetobacteraceae, Bifidobacteriaceae familyaları tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Neisseria, Streptococcus, Prevotella, Lactobacillus genüsları tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak daha anlamlı fazla saptanırken, Butyricimonas genusu normal dokuda tümörlü dokuya göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p<0,001$). Bunun yanı sıra Lactobasillus genüsü hem tümörlü dokuda hem de gaitada istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken normal dokuda daha az oranda olduğu saptandı ($p<0,0010$). *Propionibacterium acnes* tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek saptandı ($p=0,045$).

TSH'nin, Porphyromonas ($p <0,01$) ile pozitif korelasyon gösterdiği ve FT3'ün, tiroid kanseri vakalarında Streptococcus ile anlamlı bir pozitif ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir. Tiroid kanseri hastalarında TSH ve FT3 seviyelerinin yüksek olduğu bilinmektedir [97]. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastaların tiroid fonksiyon testleri normal aralıklarda saptandı ve herhangi bir bakteri ile pozitif korelasyon göstermedi. Hastaların demografik özellikleri, özgeçmişleri, aile öyküleri, tümör tipi, boyutu, patolojik özellikleri ile kanserli tiroid, normal tiroid, gaita mikrobiyotaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu, hastalarımızın nispeten küçük ve sınırlı bir örneklem grubunu temsil etmesinden kaynaklanmış olabilir. Daha büyük ve çeşitli bir örneklem grubuyla yapılacak gelecekteki çalışmalar, bu faktörlerin daha detaylı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlayabilir.

Zhang ve ark.[98] yaptığı 74 vakanın dahil edildiği bir çalışmada 20 hastası tiroid kanseri, 18 hastası tiroid nodülleri ve 36 sağlıklı kontrol grubunun barsak mikrobiyotaları karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, Neisseria ($p < 0,001$) ve Streptococcus ($p < 0,001$) relatif bolluğunun tiroid kanseri ve tiroid nodülleri için önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Butyricimonas ($p < 0,001$) ve Lactobacillus ($p < 0,001$) ise sırasıyla tiroid kanseri ve tiroid nodülleri için daha düşük relatif bolluk gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda Neisseria, Streptococcus, Prevotella, Lactobacillus genüsları tümörlü dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak daha anlamlı fazla saptanırken, Butyricimonas genusu normal dokuda tümörlü dokuya göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p < 0,001$). Zhang ve ark. [98] çalışmasında Neisseria ve Streptococcus tiroid tümörlü hastanın barsak mikrobiyatasında daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu duruma benzer şekilde Neisseria ve Streptococcus tümörlü dokuda daha anlamlı olarak yüksek saptandı. Vaka sayısı az olmakla birlikte barsak mikrobiyatasında bu bakteri genuslarının bulunması tiroid kanserini öngörebilir. Bununla birlikte sağlıklı popülasyonda Butyricimonas ve Lactobacillus barsak mikrobiyatasında anlamlı yüksek olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise normal tiroid dokusunda Butyricimonas daha yüksek saptanırken bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda Lactobasillus tümörlü dokuda ve gaitada daha yüksek saptandı.

Butyricimonas, bağırsak sağlığını korumada önemli rol oynayan kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) üretebilen zorunlu anaerob gram-negatif bakteriler grubundadır [99]. Bütirat, bağışıklık hücrelerinin proinflamatuvar aktivitelerini baskılayarak inflamasyonu önlemeye yardımcı olur ve kolonik Treg hücre farklılaşmasını aktive ederek inflamasyonu baskılar [100]. Çalışmamızda da Butyricimonas genusu normal dokuda tümörlü dokuya göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p < 0,001$). Gaitada veya tiroid dokusunda Butyricimonas bakteri genusunun fazla bulunması tümör gelişimini azaltan veya sağlıklı doku yapısının

korunmasını sağlayan bir durum şeklinde yorumlanabilir. Hasta sayımızın az olması sebebi ile bu yorumların desteklenmesi için daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lactobacillus, bağırsak mikrobiyotasının önemli bir bileşeni olup hücrelerde eser elementlerin (örneğin selenyum) konsantrasyonunu artırabilir [101]. Selenyum, tiroid hormonlarının aktivasyonunda kritik rol oynar ve tiroid bezini hormon sentezi sırasında oluşabilecek oksidatif hasara karşı korur [102]. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak *Lactobacillus* tümörlü dokuda ve gaitada normal dokuya göre daha yüksek saptandı. Çalışmamızdaki tiroid kanseri olan hastaların hem gaitasında ve hem de tümörlü dokusunda *Lactobacillus* genusu fazla saptanırken, normal dokuda az saptandı. Hasta sayımız az olmakla birlikte gaita mikrobiyotasında *Lactobacillus* genusunun fazla olması tiroid kanseri tanı sürecinde yol gösterici olabilir şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde bakıldığında, mikrobiyota ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkilerin incelendiği birçok araştırma mevcuttur. Örneğin *Neisseria* seviyelerinin özofagus inflamasyonu ile arttığı ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir [103]. Bunun yanı sıra, pankreas hastalıkları ile de ilişkilendirilmiştir [104] Çeşitli çalışmalarda ise *Streptococcus* varlığının adenom ve karsinom artışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [105], [106]. Çalışmamızda ise literatüre ek olarak hem *Neisseria*, hem *Streptococcus* papiller tiroid tümörlü dokuda normal dokuya göre fazla saptandı.

Trivedi ve ark yaptığı [107] bir çalışmada meme, servikal, kolorektal ve dil kanseri olan hastalardan alınan 1060 tümör örneğine karşı tiroid kanserli hastalardan alınan 70 tümör dokusunda 118 bakterinin nispi çokluğunun tespit edildiği bildirilmiştir. Tiroid kanseri örneklerinin %58,6'sında diğer kanser türlerine kıyasla anlamlı bir *Cutibacterium acnes* diğer adı ile *Propionibacterium acnes* prevalansı saptanmıştır ($p=0,00038$). Tiroid kanseri örneklerinde *Cutibacterium* yükü yüksek ve düşük olan grupların bağışıklık hücre fraksiyonları karşılaştırıldığında, Tregler ($p=0,015$) ve diğer anti-inflamatuvar sitokinlerin

tümör mikro çevresinde zenginleştığı görülmüştür. Bu bulguyu, enfeksiyonla ilişkili bir immün kaçış/immünosupresyon ortamı olarak değerlendirilmiştir. Yüksek *Cutibacterium acnes* yükü, kötü sağkalım ile ilişkili olup tiroid kanserinin belirli bir alt grubunu tanımlamaktadır. Diğer bir deyiş ile *Cutibacterium acnes*, tiroid kanserinin belirli bir alt popülasyonunda bağışıklık baskılanması ve kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde tümörlü dokuda normal dokuya göre daha anlamlı oranda *Propionibacterium acnes* saptandı. Hasta sayımızın az olması sebebi ile prognoz ile ilişkilendirmesi yapılmadı. Mikrobiyota araştırmalarının kanser biyolojisi ve tedavi stratejileri üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu alandaki çalışmaların artırılması ve mevcut bulguların klinik uygulamalara dönüştürülmesi büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, mikrobiyal disbiyoz, bağışıklık yanıtlarının modülasyonu, inflamasyon ve metabolik değişiklikler yoluyla tiroid kanseri patogenezi etkileyebilir. Bununla birlikte, mevcut veriler halen sınırlıdır ve kesin mekanizmaların aydınlatılması için daha geniş kapsamlı, uzun vadeli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte, mikrobiyota düzenleyici yaklaşımların tiroid kanserinin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmesi mümkün olabilir. Çalışmamız sınırlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olsa da elde edilen önemli veriler ile çalışmamızın tiroid kanseri tanısı için, mikrobiyatanın düzenlenmesine yönelik probiyotik veya diğer medikal tedavilerin geliştirilmesine yönelik literatüre katkı sağlayacağını öngörmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- [1] “Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.”.
- [2] “Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.”.
- [3] “<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>. Son Erişim:26.12.2024”.
- [4] K. J. Connelly, J. J. Park, and S. H. Lafranchi, “History of the Thyroid,” Nov. 01, 2022, *S. Karger AG*. doi: 10.1159/000526621.
- [5] J. DuBose, R. Barnett, and T. Ragsdale, “Honest and sensible surgeons: The history of thyroid surgery,” *Curr Surg*, vol. 61, no. 2, pp. 213–219, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.cursur.2003.07.021.
- [6] S. Sarkar, S. Banerjee, R. Sarkar, and B. Sikder, “A Review on the History of ‘Thyroid Surgery,’” Feb. 01, 2016, *Springer India*. doi: 10.1007/s12262-015-1317-5.
- [7] R. Arrangoiz, F. Cordera, D. Caba, M. Muñoz, E. Moreno, and E. L. de León, “Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons,” *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, vol. 07, no. 04, pp. 160–188, 2018, doi: 10.4236/ijohns.2018.74019.
- [8] A. Mohebati and A. R. Shaha, “Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations,” Jan. 2012. doi: 10.1002/ca.21220.
- [9] M. Nilsson and D. Williams, “On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited,” *Eur Thyroid J*, vol. 5, no. 2, pp. 79–93, 2016, doi: 10.1159/000447333.
- [10] G. M. Organ and C. H. Organ, “Thyroid gland and surgery of the thyroglossal duct: Exercise in applied embryology,” *World J Surg*, vol. 24, no. 8, pp. 886–890, Aug. 2000, doi: 10.1007/s002680010172.
- [11] T. C. Cheng and Y. H. Lin, “Lingual Thyroid,” *Ear Nose Throat J*, vol. 99, no. 2, pp. 122–123, Feb. 2020, doi: 10.1177/0145561319885714.
- [12] D. P. Carvalho and C. Dupuy, “Thyroid hormone biosynthesis and release,” *Mol Cell Endocrinol*, vol. 458, pp. 6–15, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038.
- [13] R. Mullur, Y.-Y. Liu, G. A. Brent, and L. Y-y, “Thyroid Hormone Regulation of Metabolism,” *Physiol Rev*, vol. 94, pp. 355–382, 2014, doi: 10.1152/physrev.00030.2013.-Thyroid.

- [14] A. Mohebati and A. R. Shaha, "Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations," Jan. 2012. doi: 10.1002/ca.21220.
- [15] R. D. Bliss, P. G. Gauger, and L. W. Delbridge, "Surgeon's approach to the thyroid gland: Surgical anatomy and the importance of technique," *World J Surg*, vol. 24, no. 8, pp. 891–897, Aug. 2000, doi: 10.1007/s002680010173.
- [16] M. I. Orestes and D. K. Chhetri, "Superior laryngeal nerve injury: effects, clinical findings, prognosis, and management options," 2014, doi: 10.1097/MOO.
- [17] J. M. Haller, M. Iwanik, and F. H. Shen, "Clinically relevant anatomy of recurrent laryngeal nerve," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 37, no. 2, pp. 97–100, Jan. 2012, doi: 10.1097/BRS.0b013e31821f3e86.
- [18] L. Chaker, A. C. Bianco, J. Jonklaas, and R. P. Peeters, "Hypothyroidism," 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
- [19] S. A. Wells *et al.*, "Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma," *Thyroid*, vol. 25, no. 6, pp. 567–610, Jun. 2015, doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- [20] C. Christofer Juhlin, O. Mete, and Z. W. Baloch, "The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading," Feb. 01, 2023, *BioScientifica Ltd*. doi: 10.1530/ERC-22-0293.
- [21] F. Basolo, E. Macerola, A. M. Poma, and L. Torregrossa, "The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma," Jun. 01, 2023, *Springer*. doi: 10.1007/s12020-023-03336-4.
- [22] "Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 Dec;1(2):82-91. doi: 10.1038/ncpendmet0022. PMID: 16929376."
- [23] "Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, Sanders K, Kantemiroff T, Bagha S, Goldgar DE, Narod SA, Foulkes WD. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5307-12. doi: 10.1210/jcem.86.11.8010. PMID: 11701697."
- [24] "Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5747-53. doi: 10.1210/jc.2005-0935. Epub 2005 Jul 19. PMID: 16030170."
- [25] "Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):889-96. doi: 10.1089/105072502761016511. PMID: 12487771."
- [26] "Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid*. 2007 May;17(5):447-51. doi: 10.1089/thy.2006.0194. PMID: 17542674."
- [27] "Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *J Natl Cancer Inst*. 2020

- Aug 1;112(8):810-817. doi: 10.1093/jnci/djz202. PMID: 31638139; PMCID: PMC7825478.”.
- [28] A. P. Weetman, “Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease,” Oct. 2004. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x.
 - [29] J. A. Fagin and S. A. Wells, “Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 11, pp. 1054–1067, Sep. 2016, doi: 10.1056/nejmra1501993.
 - [30] “Ganly I, McFadden DG. Short Review: Genomic Alterations in Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):471-479. doi: 10.1089/thy.2019.0088. PMID: 30848171.”.
 - [31] “Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148:936.”.
 - [32] “Melillo RM, Castellone D, Guarino V, et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest* 2005; 115:1068.”.
 - [33] J. Liu *et al.*, “Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of a problematic entity,” *Cancer*, vol. 107, no. 6, pp. 1255–1264, Sep. 2006, doi: 10.1002/cncr.22138.
 - [34] M. Rivera *et al.*, “Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns,” *Modern Pathology*, vol. 23, no. 9, pp. 1191–1200, Sep. 2010, doi: 10.1038/modpathol.2010.112.
 - [35] E. T. Tielens, S. I. Sherman, R. H. Hruban, and P. W. Ladenson, “Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study,” *Cancer*, vol. 73, no. 2, pp. 424–431, 1994, doi: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<424::AID-CNCR2820730230>3.0.CO;2-I.
 - [36] “Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008 Nov;18(11):1179-81. doi: 10.1089/thy.2008.0164. PMID: 18925842.”.
 - [37] “Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988 Jan;12(1):22-7. doi: 10.1097/00000478-198801000-00003. PMID: 3337337.”.
 - [38] “Motosugi U, Murata S, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid*. 2009 May;19(5):535-7. doi: 10.1089/thy.2008.0271. PMID: 19348583.”.
 - [39] S. Asioli *et al.*, “Papillary Thyroid Carcinoma With Prominent Hobnail Features: A New Aggressive Variant of Moderately Differentiated Papillary Carcinoma. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study of Eight Cases,” 2009. [Online]. Available: www.ajsp.com

- [40] Y. E. Nikiforov *et al.*, “Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors,” *JAMA Oncol*, vol. 2, no. 8, pp. 1023–1029, Aug. 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- [41] “Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, Wenig BM. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol*. 2018 Aug 1;4(8):1125-1126. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1446. PMID: 29902314; PMCID: PMC6584712.”.
- [42] B. R. Haugen *et al.*, “American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features,” Apr. 01, 2017, *Mary Ann Liebert Inc*. doi: 10.1089/thy.2016.0628.
- [43] “Rosai J, Albores Saavedra J, Ascoli S, et al. Papillary thyroid cancer. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017. p.65.”.
- [44] “WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine tumors, 5th edition <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53/48> (Accessed on December 31, 2024).”.
- [45] F. Basolo, E. Macerola, A. M. Poma, and L. Torregrossa, “The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma,” Jun. 01, 2023, *Springer*. doi: 10.1007/s12020-023-03336-4.
- [46] “Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, Khimraj A, Sherman EJ, Tuttle RM, Tallini G, Ganly I, Fagin JA, Ghossein RA. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology*. 2022 Jan;80(2):322-337. doi: 10.1111/his.14550. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34449926; PMCID: PMC9425734.”.
- [47] “Ghossein R, Katabi N, Dogan S, Shaha AR, Tuttle RM, Fagin JA, Ganly I, Xu B. Papillary thyroid carcinoma tall cell subtype (PTC-TC) and high-grade differentiated thyroid carcinoma tall cell phenotype (HGDTC-TC) have different clinical behaviour: a retrospective study of 1456 patients. *Histopathology*. 2024 Jun;84(7):1130-1138. doi: 10.1111/his.15157. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38528726.”.
- [48] “Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee’s Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1144-52. doi: 10.1089/thy.2012.0043. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23083442.”.
- [49] “<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on December 14, 2024).”.

- [50] R. M. Tuttle, B. Haugen, and N. D. Perrier, "Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): What changed and why?," Jun. 01, 2017, *Mary Ann Liebert Inc.* doi: 10.1089/thy.2017.0102.
- [51] D. P. Momesso and R. M. Tuttle, "Update on differentiated thyroid cancer staging," 2014, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.010.
- [52] "Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, Sywak M, Eskander AE, Freeman JL, Campbell MJ, Shen WT, Vaisman F, Momesso D, Corbo R, Vaisman M, Shaha A, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? *Thyroid*. 2015 Oct;25(10):1106-14. doi: 10.1089/thy.2015.0104. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26148759; PMCID: PMC4968282."
- [53] "Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract*. 2013 Nov-Dec;19(6):995-7. doi: 10.4158/EP13029.OR. PMID: 24013977."
- [54] "Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2269-73. doi: 10.1002/cncr.21055. PMID: 15856429."
- [55] "Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1050-7; discussion 1057-8. PMID: 8256208."
- [56] "Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J*. 2012;59(2):119-25. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0288. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22068114."
- [57] "Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, Tallini G, Shaha A, Singh B, Tuttle RM. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):655-61. doi: 10.1089/thy.2007.0061. PMID: 17696836."
- [58] "Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):38-46. doi: 10.1002/cncr.22754. PMID: 17520704."
- [59] M. Xing *et al.*, "BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 12, pp. 6373–6379, Dec. 2005, doi: 10.1210/jc.2005-0987.
- [60] "Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, Kim KW, Hahn SK, Youn YK, Kim KH, Cho BY, Park DJ. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012 Apr 1;118(7):1764-73. doi: 10.1002/cncr.26500. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21882184."

- [61] “Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5723-9. doi: 10.1210/jc.2005-0285. Epub 2005 Jul 19. PMID: 16030160.”.
- [62] “Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2609-16. doi: 10.1245/s10434-009-0565-7. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19533244.”.
- [63] “Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., & Byrd, D. R. (Eds.). (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours* (8th ed.). Wiley-Blackwell.”.
- [64] “Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23:1193–202. 10.1089/thy.2013.0049 ”.
- [65] Z. W. Baloch *et al.*, “Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms,” Mar. 01, 2022, *Springer*. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
- [66] “Hillenbrand A, Cammerer G, Dankesreiter L, Lemke J, Henne-Bruns D. Postoperative swallowing disorder after thyroid and parathyroid resection. *Pragmat Obs Res*. 2018;9:63–8. 10.2147/POR.S172059”.
- [67] J. Lukinović and M. Bilić, “Overview of thyroid surgery complications,” Oct. 01, 2020, *Dr. Mladen Stojanovic University Hospital*. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.10.
- [68] “Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, et al. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surg* 2017; 6(5): 510-515. *Gland Surg*. 2017. October;6(5):510–5. 10.21037/gs.2017.06.14”.
- [69] “Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg*. 2000;24:971–5. 10.1007/s002680010160”.
- [70] “Sanapala A, Nagaraju M, Rao LN, Nalluri K. Management of bilateral recurrent laryngeal nerve paresis after thyroidectomy. *Anesth Essays Res*. 2015;9(2):251–3. 10.4103/0259-1162.152419”.
- [71] “Stager SV. Vocal fold paresis: etiology, clinical diagnosis and clinical management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:444–9. 10.1097/MOO.0000000000000112”.
- [72] “Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6674. doi: 10.1097/MD.00000000000006674. PMID: 28445266; PMCID: PMC5413231.”.
- [73] M. MG, G.-D. D, F. F, T. M, R. L, and C.-P. E, “Hypocalcemia postthyroidectomy: prevention, diagnosis and management,” *J Transl Sci*, vol. 4, no. 2, 2018, doi: 10.15761/jts.1000212.
- [74] “Grabovac S, Prgomet D, Janjanin S, Hadzibegović AD. Usporedba vrijednosti paratiroidnog hormona pri operacijama stitne žlijezde ultrazvucnim rezacem i

- konvencionalnim metodama [Parathyroid hormone values in thyroid gland surgeries by harmonic scalpel and by conventional methods]. *Lijec Vjesn.* 2013 Nov-Dec;135(11-12):306-10. Croatian. PMID: 24490330.”.
- [75] “ J.A. Gilbert, M.J. Blaser, J.G. Caporaso, J.K. Jansson, S.V. Lynch, R. Knight, Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 24(4), 392–400 (2018). <https://doi.org/10.1038/nm.4517>”.
- [76] “ L. Dethlefsen, M. McFall-Ngai, D.A. Relman, An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 449(7164), 811–818 (2007). <https://doi.org/10.1038/nature06245>”.
- [77] “A. Magreni, D.V. Bann, J.R. Schubart, D. Goldenberg, The effects of race and ethnicity on thyroid cancer incidence. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 141(4), 319–323 (2015). <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3740>”.
- [78] “F. Clavel-Chapelon, G. Guillas, L. Tondeur, C. Kernaeguen, M. C. Boutron-Ruault, Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *Int. J. Cancer* 126(12), 2984–2990 (2010). <https://doi.org/10.1002/ijc.25066>”.
- [79] “C. Virili, M. Centanni, ‘With a little help from my friends’- The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Mol. Cell. Endocrinol.* 458, 39–43 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.053>”.
- [80] Y. Belkaid and T. W. Hand, “Role of the microbiota in immunity and inflammation,” Mar. 27, 2014, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- [81] W. S. Garrett, “Cancer and the microbiota,” *Science* (1979), vol. 348, no. 6230, pp. 80–86, Apr. 2015, doi: 10.1126/science.aaa4972.
- [82] P. Louis, G. L. Hold, and H. J. Flint, “The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer,” Oct. 11, 2014, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrmicro3344.
- [83] “Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, Maciejewski R. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*. 2020 Dec 25;10(1):27. doi: 10.3390/cells10010027. PMID: 33375694; PMCID: PMC7824444.”.
- [84] A. I. Álvarez-Mercado, A. del Valle Cano, M. F. Fernández, and L. Fontana, “Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes,” Jan. 01, 2023, *MDPI*. doi: 10.3390/cancers15020443.
- [85] “Gori S, Inno A, Belluomini L, Bocus P, Bisoffi Z, Russo A, Arcaro G. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Nov;143:139-147. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.09.003. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31634731.”.
- [86] “Hossain KS, Amarasena S, Mayengbam S. B Vitamins and Their Roles in Gut Health. *Microorganisms*. 2022 Jun 7;10(6):1168. doi: 10.3390/microorganisms10061168. PMID: 35744686; PMCID: PMC9227236.”.

- [87] “Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*. 2020 Nov 4;12(11):3380. doi: 10.3390/nu12113380. PMID: 33158037; PMCID: PMC7693142.”.
- [88] “Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Apr 22;108(8):djw029. doi: 10.1093/jnci/djw029. PMID: 27107051; PMCID: PMC5017946.”.
- [89] “Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, Redinbo MR. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem*. 2019 Dec 6;294(49):18586-18599. doi: 10.1074/jbc.RA119.010950. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31636122; PMCID: PMC6901331.”.
- [90] “Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, Esparvarinha M, Mohammadi F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Balouchi A. Association between the microbiota and women’s cancers - Cause or consequences? *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110203. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110203. Epub 2020 May 20. PMID: 32559847.”.
- [91] “Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012 Jun;33(3):378-455. doi: 10.1210/er.2011-1050. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22419778; PMCID: PMC3365860.”.
- [92] “Fishbein A, Hammock BD, Serhan CN, Panigrahy D. Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? *Pharmacol Ther*. 2021 Feb;218:107670. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107670. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891711; PMCID: PMC7470770.”.
- [93] “Wang S, Liu Y, Li J, Zhao L, Yan W, Lin B, Guo X, Wei Y. *Fusobacterium nucleatum* Acts as a Pro-carcinogenic Bacterium in Colorectal Cancer: From Association to Causality. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 20;9:710165. doi: 10.3389/fcell.2021.710165. PMID: 34490259; PMCID: PMC8417943. ”.
- [94] “Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Aug 4;6(1):291. doi: 10.1038/s41392-021-00687-0. PMID: 34344870; PMCID: PMC8333067.”.
- [95] “Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Feb;78(4):1233-1261. doi: 10.1007/s00018-020-03656-y. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33057840; PMCID: PMC7904555.”.
- [96] “Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018 Oct 1;32(19-20):1267-1284. doi: 10.1101/gad.314617.118. PMID: 30275043; PMCID: PMC6169832.”.

- [97] “H. Zhao, H. Li, T. Huang, High urinary iodine, thyroid auto antibodies, and thyroid-stimulating hormone for papillary thyroid cancer risk. *Biol. Trace Elem. Res.* 184(2), 317–324 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1209-6>”.
- [98] J. Zhang *et al.*, “Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function,” *Endocrine*, vol. 64, no. 3, pp. 564–574, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12020-018-1831-x.
- [99] “M. Sakamoto, A. Takagaki, K. Matsumoto, Y. Kato, K. Goto, Y. Benno, *Butyricimonas synergistica* gen. nov., sp. nov. and *Butyricimonas virosa* sp. nov., butyric acid-producing bacteria in the family ‘Porphyromonadaceae’ isolated from rat faeces. *Int. J. Syst. Evolut. Microbiol.* 59(Pt 7), 1748–1753 (2009). <https://doi.org/10.1099/ijs.0.007674-0>”.
- [100] “Y. Furusawa, Y. Obata, S. Fukuda, T.A. Endo, G. Nakato, D. Takahashi, et al., Commensal microbe derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504(7480), 446–450 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12721>”.
- [101] “E. Pessione, Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2, 86 (2012). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00086>”.
- [102] “S. Danzi, I. Klein, Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med. Clin. North Am.* 96(2), 257–268 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.006>”.
- [103] “A.J. Benitez, C. Hoffmann, A.B. Muir, K.K. Dods, J.M. Spergel, F.D. Bushman, M.L. Wang, Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* 3, 23 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0085-6>”.
- [104] “R. Memba, S.N. Duggan, H.M. Ni Chonchubhair, O.M. Griffin, Y. Bashir, D.B. O’Connor, A. Murphy, J. McMahon, Y. Volcov, B.M. Ryan, K.C. Conlon, The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatology* 17(6), 867–874 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.09.002>”.
- [105] “J.S. Gold, S. Bayar, R.R. Salem, Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch. Surg.* 139(7), 760–765 (2004). <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.7.760>”.
- [106] “J.D. Dahmus, D.L. Kotler, D.M. Kastenberg, C.A. Kistler, The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *J. Gastrointest. Oncol.* 9(4), 769–777 (2018). <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.04.07>”.
- [107] V. Trivedi *et al.*, “Association of *Cutibacterium acnes* with human thyroid cancer,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1152514.