

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OCAK 2004- TEMMUZ 2010 YILLARI
ARASINDA YAPILMIŞ TİROİD İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ
İNCELENMESİ
(HASHİMOTO TİROİDİTİ PAPİLLER TİROİD
KANSERİ İLİŞKİSİ)

Dr. Nilay DANIŞ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İzmir 2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OCAK 2004- TEMMUZ 2010 YILLARI
ARASINDA YAPILMIŞ TİROİD İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ
İNCELENMESİ
(HASHİMOTO TİROİDİTİ PAPİLLER TİROİD
KANSERİ İLİŞKİSİ)

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Nilay DANIŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve aileme çok teşekkür ederim

Tezimin tasarımıından sonuç aşamasına kadar değerli katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi olmak üzere Doç. Dr. Fırat Bayraktar, Prof. Sevinç Eraslan, Prof. Dr. Sena Yeşil ve Doç.Dr. Tefvik Demir’e teşekkürü bir borç bilirim. Tezimde emeği geçen Prof. Dr. Tülay Canda ile Yrd. Doç. Dr. Merih Güray Durak olmak üzere Patoloji A.B.D çalışanlarına, Prof. Dr. Mustafa Seçil ile Yrd. Doç. Dr. Aytaç Gülcü olmak üzere tüm Radyoloji A.B.D dalı çalışanlarına ve başta Yrd. Doç. Dr. Özhan Özdoğan olmak üzere tüm Nükleer Tıp A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez sürecimin başından sonuna kadar her türlü sorunumla sabırla ilgilenen Uzm. Dr. Mehmet Çalan ve tezimin analiz aşamasında bana çok yardımcı olan Prof. Dr. Servet Akar , Uzm. Dr. Dilek Solmaz ve Dr. Sinem Doğanay’a teşekkür ederim.

Tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. İlkey Şimşek başta olmak üzere tüm DEÜTF İç Hastalıkları A.B.D öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Mehmet Çalan ve Uzm. Dr. Dilek Solmaz başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm uzmanlara teşekkür ederim.

Tez verilerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Muhittin Yalçın ve tezimin hazırlanma sürecinde bana yardım eden Dr. Saadet Okudur’a teşekkürü bir borç bilirim.

Bugüne kadar beraber çalıştığım uzman olmuş ve uzmanlık eğitimine devam eden tüm arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Saygılarımla;

Dr. Nilay Danış

İZMİR-2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

TABLO DİZİNİ	III
ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Nodüler guatr.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Etyoloji.....	2
Patofizyoloji	3
Tiroid nodüllerinin klinik önemi	4
Tiroid nodülü kanser ilişkisi.....	5
Hastanın öyküsü ve muayenesi	5
Biyokimyasal bulgular.....	5
Görüntüleme yöntemleri-Ultrasonografi	6
Görüntüleme yöntemleri-Sintigrafi	7
Diğer görüntüleme yöntemleri	7
Tiroid nodüllerine klinik yaklaşım	8
Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi	10
Sitolojik sınıflama	11
Kontraendikasyon ve Komplikasyonlar	13
Tiroid Kanserleri	14
Papiller tiroid kanseri.....	14
Foliküler tiroid kanseri.....	16

Medüller tiroid kanseri.....	17
Anaplastik tiroid kanseri	18
Primer tiroid lenfoması	18
Hashimoto tiroiditi	19
Patoloji	20
Otoimmün anormallikler	20
Tiroid otoimmünitesinin başlaması	20
Çevre ve tiroid otoimmünitesi.....	21
Genetik faktörler.....	22
Tiroid otoantikörleri	23
Klinik	23
Tanı	24
Doğal seyir	25
Tiroid kanseri ilişkisi	25
MATERYAL METOD.....	28
İstatistiksel Analiz.....	30
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR	49

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Klinik ve ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları	9
Tablo 2: Bir tiroid nodülünün malign olduğunu düşündüren bulgular	10
Tablo 3: Papiller tiroid kanseri varyantları.....	15
Tablo 4: Tiroidit sendromları.....	19
Tablo 5: Otoimmün tiroidite neden olan genetik ve çevresel faktörler.....	22
Tablo 6: Ocak 2004- Temmuz 2010 tarihleri arasında TİİAB yapılmış tüm hastaların klinik ve demografik verileri	31
Tablo 7: HT tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri	32
Tablo 8: HT tanısı alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	33
Tablo 9: Tiroidektomiye giden 972 nodülün klinik ve demografik verileri.....	35
Tablo 10: Tiroidektomiye giden nodüllerin patolojik sonucu PTK gelen ve gelmeyen hastaların klinik ve demografik verileri	36
Tablo 11: PTK gelişimine katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi, korelasyon ve multivariate logistik regresyon analiz sonuçları	40

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Ocak 2004- Temmuz 2010 yılları arasında TİİAB yapılmış hastaların biyopsi sonuçları	32
Şekil 2: Biyopsi yapılan tüm nodüllerin HT varlığına göre cinsiyet dağılımları.....	34
Şekil 3: Biyopsi yapılan tüm nodüllerin PTK varlığına göre cinsiyet dağılımları	34
Şekil 4: Cerrahiye giden hastalar arasında patolojik sonucu malign gelen hastaların tanı dağılımları	36
Şekil 5: Tiroidektomiye giden hastaların HT varlığına göre cinsiyet göre dağılımları	37
Şekil 6: Tiroidektomiye giden hastaların PTK varlığına göre cinsiyet dağılımları	37
Şekil 7: Tiroidektomiye giden ve HT tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımları.....	38
Şekil 8: Tiroidektomiye giden ve PTK tanısı alan hastaların yaş dağılımları	39

KISALTMALAR

T4: Tiroksin

T3: Tiroiyodotironin

TSH: Tiroid stimülan hormon

TSHR: Tiroid stimülan hormon reseptörü

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

G_{sa}: Guanilat siklaz alfa

cAMP: siklik adenzin monofosfat

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

TGF-β: Transforming growth faktör beta

EGF: Epidermal growth faktör

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

MEN: Multip endokrin neoplazi

ATA: Amerikan tiroid birliği

USG: Ultrasonografi

FDG-PET: Fluorodeoxy-D-glucose- Pozitron Emülsiyon Tomografisi

BT. Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

TK:Tiroid kanseri

PTK: Papiller tiroid kanseri

RT: Radyoterapi

HH: Hurtle hücreleri

HHN: Hurtle hücreli neoplazi

NIS: Sodyum-iyot simporter

RAI: Radyoaktif iyot

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf

HLA: İnsan lökosit antijeni

PAX8: paired box gen 8

PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ

FMTTC: Ailesel medüller tiroid kanseri

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon

CRH: Kortikotrofik hormon

Tg: Tiroglobulin

HT: Hashimoto tiroiditi

TPO: Tiroid peroksidaz

MHC: Major histocompatibility complex

IL-2: Interleukin-2

IFN- α : Interferon- α

GM-CSF: Granulosit-makrofaj koloni-stimulan faktör

EYART: Etkinliği yüksek antiretroviral tedavi

TSHR: Tiroid stimulan hormon reseptör antikoru

TRAb: Tiroid stimulan hormon reseptör antikorları

TSBAb: Tiroid stimulan-blokan antikor

APC: Antijen sunucu hücreler

HE: Hashimoto ensefaliti

LT4: Levotiroksin

I131: İyot 131

ÖZET

Amaç:

Tiroid nodülü erişkinlerde sık rastlanan bir durumdur. Tiroid nodülünün klinik önemi, nodülün taşıdığı tiroid kanseri riskidir. Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid kanserleri arasında en sık görülen kanserdir. Hashimoto tiroiditi (HT) ise en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. HT ve PTK arasındaki ilişki yıllardır çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir, literatürde bu konuda birbirine karşıt yayınlar bulunmaktadır. Bizim amacımız belli zaman aralığı içinde merkezimizde yapılmış tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerini (TİİAB) inceleyerek kendi merkezimizin deneyimlerini ortaya koyarken HT ile PTK arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Ocak 2004- Temmuz 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde USG eşliğinde yapılmış olan 7321 nodülün TİİAB, biyokimyasal, radyolojik, sintigrafik ve patolojik sonuçlarıyla retrospektif olarak incelendi. TİİAB yapılmış hastaların demografik ve klinik verileriyle birlikte patoloji sonuçları kaydedilirken, bu hastalar arasında HT-PTK ilişkisine bakıldı. Tüm veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular:

Yedi bin üç yüz yirmi bir nodülün %80,6'sı kadınlara ait nodüllerdi, %82,3'ünün patolojik sonucu benign olarak saptandı. Bin beş yüz seksen yedi HT hastasının %89'u kadındı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Tüm nodüllerde PTK saptanma oranı %0,4 iken HT olan hastalarda bu oran %8 idi. Tiroidektomiye giden 972 hasta arasında PTK istatistiksel anlamlı olarak kadınlarda daha fazla görülmekteydi (%81,8) ($p=0,019$). PTK tanısı alanlarda HT görülme oranı %48,2 iken, PTK tanısı almayan hastaların sadece %24,8'inde HT görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Cerrahiye giden hastalar arasında HT olanların %43,9'unda PTK var iken, HT olmayanların %21,8'inde PTK mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Yapılan korelasyon analizinde PTK gelişiminde kadın cinsiyet ve HT varlığı ile birlikte, TSH'nin pozitif, yaşın ve nodülün negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Yapılan multivariant regresyon analizinde yaşın genç olmasının, HT varlığının ve nodül boyutunun küçük olmasının PTK üzerinde bağımsız değişken olduğu saptandı. HT varlığının PTK gelişimi için OR:3,47'lik bir risk artışı yarattığı saptandı (%95 CI: 2,73-4,40). HT'nin PTK'nin multifokal / multisentrik olma ihtimalini arttırdığı istatistiksel anlamlı olarak saptandı ($p=0,002$).

Sonuç:

Çalışmamızda HT'nin PTK kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyduk. HT ayrıca PTK'nin multifokal / multisentrik olma ihtimalini de arttırmaktaydı. Bu risk özellikle nodüler HT hastalarında artmaktaydı. Bu nedenle HT özellikle de nodüler HT hastalarının PTK açısından yakın izlenmesi ve gerektiğinde TİİAB ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, Hashimoto tiroiditi, Papiller tiroid kanseri

SUMMARY

Aim:

Thyroid nodules are frequent in the adult population. They are clinically important because of the thyroid cancer risk. Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common one in all thyroid cancers. Hashimoto thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disease. The association between PTC and HT has been highly debated in the literature. However the relationship remains controversial. Our aim is to investigate the relationship between these two diseases when researching the pathological results of thyroid fine needle aspiration biopsies performed in our own center within a certain time interval.

Method:

We retrospectively reviewed 7321 thyroid fine needle aspiration biopsy (TIIAB) results with their biochemical, radiological, scintigraphical records, seen in Dokuz Eylül University Hospital between January 2004 and July 2010. When recording the pathological results of these patients, who were performed TIIAB, with their demographical and clinical data, we also investigated the relationship between PTC and HT in these patients. All of the data were analyzed statistically using SPSS 17.0.

Results:

Totally 7321 nodules were evaluated. Most of them (80.6%) were in female and benign cytology (82.3%). One thousand five hundred eighty seven patients were diagnosed HT. HT was more common in female patients 89% ($p<0,001$). Although the PTC was diagnosed 0.4% in the whole group of patients, PTC diagnosis was more common (8%) in patients with HT. Nine hundred seventy two patients underwent surgery. Most of them were female (81.9%). HT diagnosis was significantly more prevalent (48.2%) in patients with PTC when compared to patients with benign thyroid disorders diagnosed after surgery (24.8%) ($p<0,001$). Correlation analysis revealed that female sex, presence of HT, and TSH had positive, age and the size of nodule had negative correlations with the development of PTC. Multivariate regression analysis showed that young age, the presence of HT and the smaller nodule size were independent risk factors for development of PTC. Smaller nodule size, young age and the presence of HT were independently associated with PTC. The presence of HT was associated with increased risk of development of PTC (OR:3.47) (95% CI: 2.73-4.40). Moreover HT was associated with multifocal / multicentric thyroid cancer development ($p:0.002$).

Conclusion:

Our study showed that HT was an independent risk factor for development of PTC. Moreover HT is also associated with multifocal / multicentric PTC. That's why the HT patients particularly with nodular HT patients should be observed carefully and performed TIIAB when necessary.

Key words: Thyroid nodule, Fine needle aspiration biopsy, Hashimoto's thyroiditis, Papillary thyroid cancer

GİRİŞ VE AMAC

Tiroid nodülü toplumda oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerin otopsi sonuçlarında tiroid nodülü sıklığı %50 olarak saptanmakta [1], sağlıklı bireylerin ultrasonografi ile taramalarında ise bu oran %19-67 arasında değişmektedir [2]. Tiroid nodüllerinin klinik önemi %5-15 arasında tiroid kanseri görülebilmelidir [2]. Tiroid nodüllerinde tiroid kanseri gelişme riski; erkek hastada, ileri yaşta, radyasyon maruziyeti varsa, ailede tiroid kanseri hikayesi varsa artmaktadır [3]. Tiroid nodüllerine yaklaşım prensipleri nodülün kanser olma olasılığını saptamak üzerine kurulmuştur. ATA'nın 2009 yılına ait tiroid nodülü olan hastaya yaklaşım kılavuzunda 10-15 mm ve üzeri, eğer ultrasonografik olarak şüpheli görünüm var ise 5 mm üzerindeki nodüllerden tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılması önerilmektedir [2]. TİİAB ile deneyimli ellerde, uygun örnek, hastaların %90'ından fazlasında alınabilir; uygun alınan örneğin sentivite ve spesifitesi %95'in üzerindedir [4].

İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid karsinomalarının %80'i iyi differansiye tiroid kanseri bunların da %60-80'i papiller tiroid kanseridir (PTK) . Klinik olarak saptanabilen tümörlerin yaklaşık %70'i papiller kanserdir [4]. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir ve kadın/erkek oranı 2.5-4:1 arasında değişmektedir [5].

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık rastlanan inflamatuvar tiroid hastalığıdır ve iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebidir [5]. HT kademeli olarak otoimmün-aracılıklı tiroid yetmezliğine sebep olur. HT de kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır ve kadın/erkek oranı 5-20:1 şeklinde bildirilmiştir [5].

HT ve PTK arasındaki ilişki ilk olarak Dailey ve ark. tarafından 1955'te bildirildiğinden beri pek çok çalışmada irdelenmiştir [6]. Literatürde HT ile PTK arasında bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi herhangi bir ilişki olmadığını iddia eden yayınlar da bulunmaktadır.

Bu çalışmada, Ocak 2004-Temmuz 2010 yılları arasında USG eşliğinde TİİAB yapılmış olan nodülleri patolojik, radyolojik ve biyokimyasal olarak inceleyerek, yapılmış TİİAB'nin patolojik dağılımlarının ortaya konması, HT ile PTK arasındaki ilişki ve HT'nin PTK gelişimi için predispozan bir faktör olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

NODÜLER GUATR

Tiroid nodülü, tiroid bezi parankimi içerisinde radyolojik olarak parankimden farklı görülen lezyona verilen isimdir.

Epidemiyoloji

Nodüler guatr sık görülen bir klinik problemdir ve epidemiyolojik çalışmalara göre palpe edilebilen nodül sıklığı kadınlarda %5, erkeklerde ise %1 oranında bulunmuştur [2]. Bölgedeki iyot alımı ile ilişkili olarak tiroid nodül sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerin otopsi serilerinde %50'lere varmakta [1], sağlıklı bireylerin ultrasonografi ile taramalarında ise bu oran %19-67 arasında değişmektedir [2].

Tiroid nodülü insidansı ise 1 yılda 1000 kişide 1 kişidir [7].

Etyoloji

Artan yaş, kadın cinsiyet, iyot yetersizliği, baş-boyun bölgesine radyasyon alma hikayesi tiroid nodülü saptanma riskini arttırmaktadır [3]. Kadınlarda tiroid nodülü erkeklere göre daha sıktır [8]. Yetmiş yaşına kadar yaşla tiroid nodülü sıklığı artmaktadır. Daha ileri yaşlar için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

İyot yetersizliği tiroid nodülü görülme sıklığını arttırmaktadır [9]. İyot alımı yetersiz olan toplumlarda iyot alımının az miktarda bile artırılması ile tiroid nodülü sıklığı azalmaktadır [10]. İyot eksikliği nodüler guatr için bir risk faktörü olmakla birlikte tek başına etken değildir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde de nodüler guatr görülebilmektedir. Hem çevresel hem de genetik etkenlerin nodüler guatr oluşumunda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında sigara, enfeksiyonlar, ilaçlar ve guatrojenler yer alır.

Sigaranın metabolitlerinden biri olan tiyosiyanatın tiroid bezinin iyot alımını engellemek yoluyla guatr ve tiroid nodülü sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Sigara içenlerde nodüller genellikle birden çok olma eğilimindedir [8].

İlaçlar arasında sulfadimetoksin, propiltiourasil, potasyum perklorat, amiodaron, lityum, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampin yer alır.

Bazı guatrojenik yiyecekler arasında soya fasülyesi, çam fıstığı, yer fıstığı, çilek, brokoli, lahana, turp, şalgam turpu, karnabahar, Brüksel lahanası yer alır.

Aynı aile bireylerinde sık görülmesi, bazı bölgelerde iyot profilaksisi yapılmasına rağmen guatr görülme sıklığında azalma olmaması, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görülmesi, sporadik olgularda endemik olanlara göre kadın/erkek oranında artış saptanması, guatrın genetik geçişli olduğunu gösteren bulgular arasında yer alır [11].

TSH'nın uzun süreli tiroid bezini uyarması sonucu bezin büyüdüğü bilinmektedir. TSH salgılayan hipofiz adenomlarının da tiroid bezini büyüttüğü görülmüştür. Graves hastalığında da TSHR antikorları nedeniyle tiroid bezinin uyarılması ile bez büyümektedir. Graves hastalığının tedavisi esnasında yüksek dozda kullanılan antitiroid ilaçlar nedeniyle TSH artabilir ve bunun sonucunda tiroid bezi büyüyebilmektedir.

Serum TSH düzeylerinin normal olmasına rağmen bez içerisinde iyot düzeyinin azalması tiroid bezinin büyümesi ile karakterizedir. Aslında hem TSH bağımlı hem de TSH'dan bağımsız mekanizmalar tiroid bezinin büyümesinde rol oynarlar.

Patofizyoloji

Tiroid nodülü nedenleri çok çeşitlidir. Genel olarak kolloid nodüller ve kolloid olmayan nodüller olarak ayrılabilirler.

Kolloid nodüller tüm nodüllerin %50-80'ini oluşturmaktadır. Literatürdeki bu sıklık farklılığı genel olarak iyot alımı ile ilişkilendirilir. İyot alımı yetersiz olan bölgelerde tüm nodüllerin %80'ine yakını kolloid tipte saptanırken, iyot alımı yeterli bölgelerde bu oran %50'ye düşmektedir. Kolloid nodüller endemik ya da sporadik patogenezi olabilirler. Endemik bölgelerde klasik gelişme öncelikle tiroid bezinin diffüz olarak büyümesi, bunu izleyen bir dönemde bir ya da daha fazla sayıda nodül oluşması şeklinde olmaktadır. Bu bölgelerde diffüz guatr gelişimini takiben ortalama 2 yıl içinde nodülleşmenin başladığı belirlenmiştir.

Çoğu guatr zaman içinde nodüler hale gelir. Epidemiyolojik çalışmalar, hayvan modelleri ve moleküler/genetik çalışmalar sonucunda nodüler transformasyon üç aşamada olduğu anlaşılmıştır.

1) İyot eksikliği, nutrisyonel guatrojenler veya otoimmünite diffüz tiroid hiperplazisine neden olur.

2) H_2O_2 tiroid hormon sentezinde bir substrat olmakla birlikte serbest oksijen radikallerinin ana kaynağıdır, bu da genomik DNA'yı hasarlayarak mutasyonlara sebep olur. Artmış spontan mutasyon hızı, artmış replikasyon hızı çoğu zaman mutasyon onarımını engeller ve tiroide mutasyon yükü artar. H_2O_2 aktivitesine bağlı olarak hasarlı DNA ile birlikte artmış proliferasyon yüksek bir mutasyon yüküne neden olur. Bu mutasyonlardan

bazıları (TSH-R ve Gsα mutasyonları) büyüme ve fonksiyonu uyaran siklik adenozin monofosfat (cAMP) kaskadını aktive eder.

3) Prolifere olan bir tiroid bezinde büyüme faktörü ekspresyonu (IGF-1, TGF-β, epidermal growth faktör (EGF)) artar. Büyüme faktörlerinin ortak uyarısı sonunda çoğu hücre bölünür ve küçük klonlar oluşturur. Küçük klonlar eğer aktive edici mutasyonlarla beraber self-stimülasyon oluşturabilirlerse proliferer olurlar. Sonra da tiroid nodüllerine dönüşen küçük odaklar meydana getirirler.

Folikül içinde bir yandan kolloid salgılanırken bir yandan da kolloid fagosit edilir. Bu dengenin bozulması aşırı kolloid birikmesi ve bu koloidin büyüyerek kist oluşturması ile sonuçlanır. Tiroid nodüllerinin %1'i kistlerdir ve hemen daima benign özelliktedirler. Bazı solid nodüller içinde erime odaklarının olması nedeni ile kistik ya da kistik-solid karışık nodüller olabilirler. Bu nodüller kistlerden ayırt edilmeli ve kanser yönünden araştırılmalıdır.

Tiroiditlerde de nodüllere oldukça sık rastlanılmaktadır. Artmış olan çevresel büyüme faktörleri, sitokinler ve zaman zaman artan TSH'nın bu nodüllerin gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Daha önce tiroid nodülü nedeni ile operasyon geçirmiş hastalarda da kalan tiroid dokusunda nodül gelişebilmektedir. Bu nodüllerin kalan tiroid dokusunda mevcut olan nodül odaklarından geliştiği düşünülmektedir.

Nadir de olsa tiroid içine kanama sonrasında akut olarak nodül gelişebilir. Kanama genelde TİİAB ya da sert bir tiroid muayenesi sonrası görülebilir de bazen herhangi bir sebep olmaksızın da görülebilir.

Tiroid bezinden gelişen kanserler ya da tiroid bezine olan metastazlar da nodül oluşumu ile birliktedir.

Tiroid nodüllerinin klinik önemi

Tiroid nodüllerinin klinik önemi %5-15 arasında tiroid kanseri görülebilmesidir [2]. Bu oran yaşa, cinsiyete, dışarıdan radyasyon alma öyküsüne, aile öyküsüne ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.

Bu nedenle tiroid nodülüne yaklaşım prensipleri nodülün kanser olma olasılığını saptamak üzerine kurulmuştur.

Tiroid nodülleri genelde bulgu vermezlerse de özellikle büyük boyuttaki nodüller çevre dokuya bası oluşturarak nefes darlığı, horlama, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ya da seste kalınlaşmaya yol açabilir. Genelde ağrı beklenmez, fakat nadiren nodül içine kanama, subakut

tiroidit, tiroid apsesi, anaplastik tiroid kanseri ya da lenfoma gibi hızlı büyüyen tümörler nedeni ile tiroid nodülünde ağrı olabilir

Tiroid nodüllerinin otonomi kazanması sonucu hasta hipertiroidizm kliniği ile gelebilir. Otonom tiroid nodüllerinin kanser olasılığı oldukça küçüktür (%0,34) [12]. Otonom nodül saptanması halinde hipertiroidinin tedavisi amacıyla cerrahi tedavi ya da radyoaktif iyot tedavisi düşünülebilir.

Tiroid Nodülü - Kanser İlişkisi

Tiroid nodülünün takibinde amaç cerrahiye yönlendirilecek nodülleri seçmektir. Bu kararı verirken nodülün özellikleri, hastanın yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, bezin fiziksel özellikleri, lokal semptomların varlığı, laboratuvar sonuçları ve ultrasonografik özellikler göz önüne alınmalıdır.

Hastanın Öyküsü ve Muayenesi

Hastanın yaşı önemlidir çünkü nodülün malign olma riski 20 yaş altı ve 60 yaş üstü bireylerde fazladır. Erkeklerde nodül görülme sıklığı daha azdır ancak var olan nodülün malign olma oranı kadınlara göre fazladır. Herediter multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 olan hastalarda tiroid adenomları, paratiroid adenomları, adacık hücre tümörleri ve adrenal tümörler görülürken tip 2'de feokromasitoma, medüller tiroid kanseri, hiperparatiroidi ve mukozal nöromlar görülür. MEN dışı ailesel medüller kanser de olasıdır. Differansiye tiroid kanseri olanların %6-12'sinin ailesinin bir veya daha fazla üyesinde medüller olmayan tiroid kanseri çoğunlukla da papiller tiroid kanseri saptanmıştır [4]. Ailesel papiller tiroid tümörleri Cowden hastalığında, Gardner Sendromu'nda ve ailesel polipozis coli'de görülebilir. Ergenlik veya çocuklukta baş-boyuna radyasyon alma öyküsü karsinom varlığı ile ilişkilidir. Çernobil nükleer kazası sonrası Belarus ve Ukranya'da nükleer etkilenmeye maruz kalan çocuklarda ileri yaşlarda tiroid kanser sıklığı artmıştır [4]. Yeni başlangıç, büyüme, seste kalınlaşma, ağrı, bölgesel lenf nodları, nodülün çevre dokuya yapışık halde sert ve hareketsiz olması, brachial plexus irritasyonuna bağlı semptomlar maligniteyi düşündürür. Graves hastalığı ve soğuk nodülleri olan hastalar differansiye tiroid kanseri için artmış riske sahiptir.

Biyokimyasal Bulgular

Eğer toksik adenom yok ise hastalar çoğunlukla ötiroiddir. Serum TSH düzeyinin normal aralığın üst yarısında veya normalden yüksek olması ile tiroid nodülünün malign olma olasılığı artar. Bu bulgu TSH'ın tiroid bezi için bir büyüme faktörü olması, artmış düzeylerinin de kanser gelişimini tetikleyebileceği hipotezi ile açıklanabilir [13].

Serum Tg ölçümü ayırıcı tanıda kullanılması önerilen bir yöntem değildir ancak tiroid nodülü olan hastada artmış serum kalsitonin düzeyi hemen her zaman medüller tiroid kanseri için tanısaldır. Bazı araştırmacılar tiroid nodülü olan her hastada ilk vizitte serum kalsitonin bakılmasını önermektedirler ancak ATA (American Thyroid Association) 2009 kılavuzunda nodülü olan hastada rutin kalsitonin bakılması veya bakılmaması önerilmemektedir.

Görüntüleme Yöntemleri- Ultrasonografi

Tiroid USG tiroiddeki nodüllerin saptanmasında en hassas yöntemdir. USG ile 3mm'nin üzerindeki nodülleri, nodülün boyutlarını, yapısını (kistik, solid veya karışık), ekojenitesini (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik), kalsifikasyon varlığını (mikrokalsifikasyon, kaba kalsifikasyon), halo varlığını, kenar düzensizliğini, kanlanması, kıvamını, tiroid bezi boyutlarını, parankimin yapısını, boyundaki lenf bezleri değerlendirilir. USG'un yapan kişiye göre değişkenlik gösteren bir test olması nedeni ile deneyimli kişilerce yapılması halinde malign nodülün yakalanma şansı artmaktadır.

Tiroid nodülleri kistik, solid veya kistik-solid karışık yapıda bulunabilir. Nodüllerinin önce solid olduğu, zaman içinde kistik nekroz veya kanama alanları geliştiği varsayılmaktadır. Nodülün kistik içeriği ne kadar fazla ise benign olma olasılığı o kadar yüksektir. Daha çok kistik nodüllerde gözlenen, kolloid kristal varlığını gösteren kuyruklu yıldız artefaktlı noktasal hiperekojen odaklar genellikle benign nodüllerde görülmektedir.

Tiroid parankiminden daha yoğun eko sinyali veren nodüller hiperekoik, daha az eko sinyali veren nodüller ise hipoekoik olarak sınıflandırılırlar. Genel olarak hiperekoik nodüllerin kanser riski hipoekoik nodüllere göre daha düşüktür.

Benign tiroid nodülleri daha çok tiroid parankimine paralel planda yerleşmiş, eliptik şekildedirler. Aksine malign lezyonlar daha sert ve yoğun yapıları nedeniyle ön-arka doğrultuda büyüme eğilimi göstermekte, bu da nodülün yuvarlak şekil almasına neden olmaktadır.

Benign nodüller genelde düzgün sınırlı iken malign lezyonlarda hücrelerin kontolsüz ve düzensiz çoğalmaları nedeni ile nodülde kenar düzensizliği veya köşelenmeler izlenebilir [14]. Papiller kanser çoğunlukla kapsülsüz olup çevre dokuya invazyon yapma eğilimindedir.

Nodülü çevreleyen hipoekoik çizgilenme halo olarak isimlendirilir. Halonun genel olarak nodül etrafında çevre dokuya komprese olmuş damarsal yapılar, bağ dokuları veya kronik inflamatuvar infiltratların ultrasonografik görüntüsü olduğu düşünülür. Benign nodüllerde genel olarak tüm nodülü saran ince bir hipoekoik halo görülür. Malign nodüllerin

de bir kısmında tarfilenen tarzda halo izlense de aşırı kalın halo veya halonun aralıklarla kesintiye uğraması nodülün malign olma olasılığını akla getirmelidir.

Nodül içerisinde birkaç şekilde kalsifikasyonlar tanımlanabilir. Bunlar birkaç milimetreyi bulan kaba kalsifikasyonlar, iki milimetreden küçük mikrokalsifikasyonlar, nodülü çepeçevre saran “yumurta kabuğu” kalsifikasyonlardır. Kaba kalsifikasyonlar nodül içerisinde akustik gölgelenmeye yol açan kalsifikasyonlardır. Distrofik kalsifikasyona bağlı geliştikleri düşünülmektedir. Genellikle benign lezyonlarda görülmelerine rağmen papiller kanserde santrale toplanmış halde bulunabilir ya da medüller kanserlerde amiloid birikimlerin ikincil kalsifikasyonları benzer görüntüye yol açabilir. “Yumurta kabuğu” kalsifikasyonlar benign bir bulgu olarak kabul edilir. Mikrokalsifikasyonlar ise nodül içerisinde akustik gölgelenmeye yol açmayan iki milimetreden küçük kalsifikasyonlardır. Bu görünümü “Psammoma cisimcikleri”nin yarattığı düşünülmektedir [15].

Nodülün çevresel kanlanması benign nodülü düşündürürken, merkezden kanlanan nodüllerde malignite olasılığı daha yüksektir [16]. Nodül çevresinde dairesel ve bunlardan ayrılarak nodülün merkezine uzanan dallar içeren “araba tekerleği” görüntüsü folliküler neoplazilerde görülebilir.

Son zamanlarda gelişmiş ultrasonografik yöntemler ile nodülün kıvamı ölçülebilir hale gelmiştir. Elastografi adı verilen bu teknik ile nodüller sertlik-yumuşaklığına göre sınıflandırılabilir. Özellikle TİİAB sonucu kuşku sitoloji olan nodüllerde elastografi ile %100’e yakın oranda kanser saptanmıştır [17].

Görüntüleme Yöntemleri- Sintigrafi

Tiroid nodülleri hormon aktivitesine göre sintigrafide hiperaktif (sıcak), hipoaktif (soğuk) veya normoaktif (ılık) olarak görülebilirler. Hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının oldukça düşük olduğu bilinmektedir(<%1). Normoaktif ve hipoaktif nodüllerde ise kanser oranı %5-20 arasında değişmektedir.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Herhangi bir nedenle yapılan boyun ultrasonografisi esnasında saptanan tiroid nodüllerinin kanser olma ihtimali %10-15 civarındadır [2]. Fluorodeoxy-D-glucose ile Pozitron Emülsiyon Tomografisi (FDG-PET) ile rastlantısal saptanan tiroid nodüllerinde kanser oranı ise %14-50 arasında bulunmuştur [18-20]. Tiroid bezinde fokal olarak FDG-PET tutulumu olan hastalarda genellikle primer tiroid kanserlerine rastlanırken, tiroid bezinin metastatik lezyonları daha az oranda saptanmaktadır. Bu nedenle bu lezyonlardan ince iğne

aspirasyon biyopsisi alınması önerilmektedir. Sestamibi görüntülerinde fokal olarak sıcak görüntülenen tiroid nodüllerinin de yüksek kanser riski olduğu bilinmektedir [21-23]. Bu lezyonlar ultrasonografik olarak bir nodüle karşılık geliyorsa, bu nodülden biyopsi alınması önerilmektedir. Özellikle kanser metastaz taramaları için çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'lerde sıklıkla tiroid nodüllerine rastlanmaktadır. Bu nodüllerin kanser riski %10'a çıkmaktadır. Bu lezyonların ultrasonografik değerlendirilmesinin yapılması ve izlem planının ultrasonografik verilere göre çizilmesi önerilmektedir [24].

Tiroid Nodüllerine Klinik Yaklaşım

Tiroid nodülüne klinik yaklaşım prensipleri, nodülün kanser olasılığını belirlemeye yöneliktir. Tiroid nodülü saptanmış hastalarda TSH düzeyi bakılması önerilmektedir. TSH düzeyi baskılı hastalarda nodülün otonomisini belirlemek amacı ile tiroid sintigrafisi çekilmelidir. Tiroid nodülü sintigrafide hiperaktif (sıcak) saptanmış ise klinik bulgular aksini desteklemedikçe kanser olasılığı düşüktür, bu nedenle sitolojik inceleme gereksizdir. TSH düzeyi normal ya da yüksek saptanmış hastalarda tiroid bezi ultrasonografi ile ultrasonografi sonuçlarına göre de nodülün sitolojik inceleme gerekliliği değerlendirilmelidir.

Tablo 1'de klinik ve ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları özetlenmiştir

Tablo- 1 Klinik ve ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları

Nodülün ultrasonografik veya klinik özellikleri	TİİAB için önerilen eşik nodül boyutu
Hikayede yüksek risk*	
Şüpheli ultrasonografik görünüm varsa**	>5 mm (öneri derecesi A)
Şüpheli ultrasonografik görünüm yoksa	>5 mm (öneri derecesi I)
Anormal servikal lenf nodu varsa	Tümüne*** (öneri derecesi A)
Mikrokalsifikasyonlar varsa	≥10 mm (öneri derecesi B)
Solid nodül	
Hipoekoik ise	>10 mm (öneri derecesi B)
Izoekoik veya hiperekoik ise	≥10-15 mm (öneri derecesi C)
Solid ve kistik komponent içeren karışık nodülde	
Şüpheli ultrasonografik görünüm varsa	≥15-20 mm (öneri derecesi B)
Şüpheli ultrasonografik görünüm yoksa	≥20 mm (öneri derecesi C)
Süngerimsi nodül ise	≥20 mm (öneri derecesi C)****
Saf kistik nodül ise	Biyopsi gerekmez (öneri derecesi E)

Referans 2'den uyarlanmıştır

* hikayede yüksek risk: bir ya da daha fazla birinci derece akrabasında tiroid kanseri öyküsü bulunmak, çocuklukta dışarıdan RT alma öyküsü bulunmak, çocukluk ya da ergenlikte iyonize radyasyona maruz kalmak, tiroid kanseri patolojisine sahip hemitiroidektomi öyküsü olmak, PET görüntülemesinde tiroide artmış FDG tutulumu saptanmış olmak, MEN2/FMTC ilişkili protoonkogen mutasyonu olması, kalsitonin >100 pg/ml. MEN, multip endokrin neoplazi; FMTC, familyal medüller tiroid kanseri

**şüpheli ultrasonografik bulgular: mikrokalsifikasyonlar, hipoejojenite, artmış nodüler vaskülerite, sınırların infiltratif olması, transvers görüntüde yüksekliğin genişlikten fazla olması

***tiroid nodülü yerine lenf nodundan da ince iğne biyopsisi alınabilir.

****biyopsi almadan ultrasonografik izlem de bir alternatif olabilir.

Bir tiroid nodülünün malign olduğunu düşündüren bulgular tabloda özetlenmiştir.

Tablo- 2 Bir Tiroid Nodülünün Malign Olduğunu Düşündüren Bulgular

Öykü
Çocuklukta external radyasyona maruz kalmak
Soygeçmişinde medüller kanser öyküsü
Yaşın <20 veya >60 olması
Erkek cinsiyet
Tiroid nodülü
Hızlı büyüme (özellikle L-tiroksin tedavisi altında)
Sert, ağrılı, sabit
Yumuşak dokuya yapışık
Lokal semptomların olması
Tiroid USG’unda kuşkulu bulgular (mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınırlar veya halo bulunmaması, nodül içi kanlanma, uzunluğun genişlikten fazla olması)
Diğer
Lenfadenopati
Disfaji, seste kalınlaşma

Referans 4’ten uyarlanmıştır.

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Hastanın öyküsü, biyokimyasal parametreler, ultrasonografik ve sintigrafik bulgular malign nodül şüphesi uyandırmakla birlikte, nodülün natürü hakkında ancak TİİAB kesin bir tanı verebilir. Deneyimli ellerde, uygun örnek, hastaların %90’ından fazlasında alınabilir; uygun alınan örneğin sentivite ve spesifitesi %95’in üzerindedir [4]. Bu nedenle TİİAB sonuçları çoğu vakada “altın standart”tır ve cerrahiye gidecek hastaların seçiminde anahtar rol oynar. Gharip ve ark. 10,000 TİİAB incelemişler ve bu metodu tanıda ilk sıraya yerleştirmişlerdir [25]. Bu çalışmada tanı %98’lik doğruluk payı ile konmuş, %2’den az yanlış pozitif ve negatif sonuçlar bulunmuştur.

TİİAB, cerrahiye giden hasta sayısını %35-75 arasında azaltmış, cerrahi ile saptanan kanser sayısını 2-3 kat arttırmış, tiroid nodülü tanı, takip ve tedavi masraflarını azaltmıştır [4].

TİİAB hemen her zaman, özellikle solid-kistik karışık nodüller, daha önceki örneklemede yetersiz sitoloji gelmiş olan ve örneklemede zorluk yaşanacak olan (palpe edilemeyen, posteriorda yer alan) nodüller USG eşliğinde yapılmalıdır. 22-25 gauge iğne kullanılmalıdır. Nodülün içine girildiğinde 2-5 saniye ileri-geri hareketlerle aspirasyon

yapılmalıdır. Spesmen her birinde en az 10 hücre olan 6-8 hücre kümesi içeren, birbirinden farklı aspirasyonlarla alınmış en az 2 saydam içermelidir [4]. Eğer nodül karışık yapıda ise (solid ve kistik yapıya sahip ise) nodül içerisindeki solid alanlardan örnekleme yapmak gerekir. Ultrasonografik olarak kanser şüphesi taşıyan nodül varsa (mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınırlar veya halo bulunmaması, nodül içi kanlanma, uzunluğun genişlikten fazla olması) bu nodülden TİİAB yapılmalıdır. Tiroid bezinde birden çok, birbirine benzer, benign karakterde nodül varlığında; boyut olarak en büyük nodülden biyopsi alınır. Farklı karakterde bir nodül eşlik ediyorsa, bu nodül de örneklenmelidir. Alınan materyalle hızlı inceleme için direk yayma yapılabilir, bir kısmı havada kurutulurken bir kısmı da alkolle sabitlenir. Hızlı incelemenin yeterlilik oranını %20 oranında arttırdığı gösterilmiştir [26].

Sitolojik Sınıflama

TİİAB sonuçları ATA 2009'a göre dört kategoriye ayrılır; tanısız olmayan(yetersiz), malign (cerrahi patolojisi >%95 malign) , belirsiz ya da neoplazi için kuşkulu ve benign [2]. Yakın dönemde Ulusal Kanser Enstitüsü Tiroid İnce İğne Aspirasyon Bilimi Konferansı iki yeni kategori daha önerdi: malignite için kuşkulu (malignite riski %50-75) ve önemi belirlenemeyen neoplazi folliküler ya da Hurtle hücreli neoplazi belirsiz olarak sınıflandı (malignite riski %15-25) [2].

Yetersiz sitoloji: daha önce tanımlanmış olan yeterlilik kriterlerini (her birinde en az 10 hücre olan 6-8 hücre kümesi içeren, birbirinden farklı aspirasyonlarla alınmış en az 2 saydam) karşılamayan sitolojidir. Böyle biyopsiler USG eşliğinde tekrarlanmalıdır. Bu şekilde solid nodüllerin %75'i, kistik nodüllerin %50'sinde tanısız sonuç gelecektir. Ancak tekrarlayan biyopsilere rağmen halen nodülün sitolojisi yetersiz geliyorsa, bu nodüllerin %7'sinin cerrahi patoloji sonuçları malign olabilir [2]. Bu nedenle eğer tekrarlanan biyopsilerine rağmen sonucu yetersiz gelen nodül solid ise cerrahi önerilmektedir (öneri düzeyi B).

Eğer sitoloji sonucu papiller tiroid kanseri (PTK) için tanısız ya da kuşkulu ise cerrahi önerilmektedir [2]. Bu grupta yalancı pozitiflik oranı %1'den azdır. Primer tümör çapı 10-15 mm'den büyükse, kontralateral tiroid nodülü varsa, lenf nodu ya da diğer organlara metastazları varsa, boyuna RT öyküsü varsa, birinci derece akrabasında differansiye tiroid kanseri öyküsü varsa total ya da totale yakın tiroidektomi önerilir [2].

Papiller tiroid kanseri hücrelerin çekirdek yapısına göre tanı alır. Çekirdek uzamış, membranı kalınlaşmış, kromatini şeffaflaştırmış, oluklar ve inklüzyonlar içermektedir. Çoğu vakada oluklar çekirdeğin uzun aksına paralel uzanır. Çekirdek içi inklüzyonlar tamamen şeffaf değil, sitoplazmaya benzer renktedirler. Çekirdek içi oluk ve inklüzyonlar Hashimoto hastalığı, nodüler guatr, Hurtle hücreli tümörler, medüller tiroid kanserinde de görülebilirler.

Medüller tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %10'unu temsil eder, C hücrelerinden köken alır. Hücreler tek tek ya da gevşek olarak bağlanmış gruplar halinde bulunur. Eozinofilik granüler sitoplazmaya sahiptir. Çekirdek çoğu zaman eksantrik yerleşimlidir, bu da hücreye plazma hücrelerine benzer görünüm verir. Kromatin ağ nöroendokrin tümörlerdekine benzer olarak tuz-biber görünümündedir.

Anaplastik kanserlerde, epitelioid veya işsi tümör hücreleri ve osteoklast benzeri hücreler belirgin nükleer atipi içerir halde bulunurlar. Arka planda nekroz ve inflamasyon görülür. Bazen nekroz ve skleroz o kadar fazla olur ki materyal yetersiz sanılabilir. İmmünohistokimyasal olarak tiroglobulin negatif, vimentin pozitif boyanırlar.

Belirsiz Sitoloji (folliküler ya da Hurtle hücreli neoplazi, önemi belirlenemeyen folliküler lezyon, atipi): belirsiz sitoloji “folliküler neoplazi” ya da “Hurtle hücreli neoplazi” spesmenlerin %15-30’unda bulunur ve %20-30 malignite riski taşır [2]. Atipik ya da önemi belirlenemeyen folliküler lezyonlar ise %5-10 malignite riski taşırlar [2]. Eğer sitolojisi belirsiz gelen bu hastalar erkek ve yaşlı ise, nodül boyutu >4 cm ise veya sitolojik olarak atipi var ise belirsiz sitoloji denen bu nodüllerin malign olma riski daha yüksektir. Belirsiz sitolojiye sahip tiroid nodülü olan hastalarda genetik belirteç olan BRAF, Ras, RET/PTC ve protein belirteç olan galactin-3 cerrahi öncesi tanı koymada yardımcı olabilirler ancak yaygın kullanıma henüz girmiş değildir [2].

Folliküler neoplazi için kuşkulu sitolojiler foliküler adenom ya da folliküler kansere bağlı olabilir. Bu iki durum sitolojik olarak ayrılamaz çünkü folliküler kanser tanısı ancak kapsül ya da damar invazyonu olduğunda konur. Mikroskopisinde arka planda az miktarda kolloid ve tek düze follikül hücre popülasyonu gözlenir. Hücreler üç boyutlu gruplar ve mikrofolliküler oluşturacak şekilde dizilmişlerdir. Mikrofollikül varlığı, folliküler neoplazi için tanısaldır. 15’ten az sayıdaki hücrenin, bir halkanın en az üçte ikisini çevreleyecek şekilde sıralanmasına mikrofollikül adı verilir. Hücrelerde nükleer birikim ve üst üste binme dikkati çeker. Bazı hücrelerde nükleer atipi gözlenirse de bu kanser lehine değerlendirilmemelidir, zira folliküler adenomlarda da nükleer atipi gözlenebilmektedir. Daha

önce yapılmamışsa bu nodüllerin sintigrafisi çekilmeli, nodül hiperaktif değilse lobektomi ya da tiroidektomi yapılmalıdır. Çünkü bu nodüllerin malignite riski yüksektir.

Eozinofilik sitoplazmaya, belirgin bir çekirdekçik yapısına sahip genişlemiş, yuvarlak çekirdeğe sahip follikül hücrelerine Hurtle hücreleri (HH) adı verilir. Bu hücreler sitoplazmayı dolduran birçok genişlemiş mitokondriye sahiptirler. İmmünokimyasal olarak bakıldığında bu hücrelerin tiroglobulin salgıladığı, kalsitonin salgılamadığı görülmüştür. HH herhangi bir tiroid patolojisine özgün değildir. Nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, uzun süreli hipertiroidizm, yaşlı kişilerin tiroid dokusu ve daha önce boyun bölgesine radyasyon almış hastaların tiroidleri gibi benign durumlarda da görülebilirler. Bu gibi durumlarda HH çoğunlukla birkaç follikülü etkileyen az sayıda hücreden oluşmaktadır. Az miktarda kolloid zemininde sadece HH'nin görülmesi, Hurtle hücreli neoplazi (HHN) olarak tanımlanır. Bu hücreler tek sıra halinde, folliküler gruplar halinde veya dağınık olarak bulunabilirler. Etrafa dağınık halde bulunan HH; Hurtle hücreli adenomdan ziyade Hurtle hücreli kanserde gözlenirse de bu bulguya daha çok beklemiş materyallerde rastlanır. Hücrel atipiyeye sık olarak rastlanır. HHN saptanan nodülün boyutu büyükse (>4cm) kanser olma olasılığı yüksektir [27, 28]. HHN saptanmış ise sintigrafiye gerek duyulmaz, lobektomi ya da tiroidektomi önerilir.

Hücrel atipi içermeyen yaymalar, **benign** olarak değerlendirilir. Benign sitoloji; nodüler guatr, multinodüler guatr, kolloid guatr, Hashimoto tiroiditini kapsar. Benign sitoloji kanser açısından düşük riski temsil eder. Benign sitoloji sonucunun yalancı negatiflik oranı %0,7-4 saptanmıştır [29, 30]. Büyük nodüllerde (özellikle >3 cm) yalancı negatiflik oranı daha da yüksektir [31]. Yalancı negatiflik palpasyonla yapılan TİİAB'lerde ultrasonografi kılavuzluğunda yapılanlara kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır [32].

Kontraendikasyon ve Komplikasyonlar

TİİAB kontraendikasyonları oldukça azdır. Hastanın uyum problemi olması ya da ciddi kanama diyatezi olması TİİAB yapılmasına engel olacaktır. Bu durumlarda işlem öncesi gerekli bölümlere danışılması gerekmektedir.

TİİAB'den sonra en sık ağrı ve küçük hematoma gibi kendi kendini sınırlayan komplikasyonlar görülür. Masif hematoma, enfeksiyon ve tümör yayılımı oldukça nadir görülen komplikasyonlardır. Küçük boyutta iğne kullanımı, gerektiğinde lokal anestezi kullanımı, ultrasonografi eşliğinde biyopsi alınması TİİAB'ne bağlı ağrıyı azaltmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanan hastalarda hematoma riskini azaltmak için işlemden sekiz saat önce tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Tedavi dozunda heparin veya

warfarin alan hastalarda TİİAB yapılması tartışmalıdır. Asetil salisilik asit veya klopidoğrel gibi antiagregan alan hastalarda işlem öncesi 3-5 gün önce tedaviyi kesmek gerekmektedir.

Her ne kadar biyopsi işlemi basit ve komplikasyonları oldukça az olsa da doğru yerden yeterli örnek alabilmek ve alınan örneği uygun hazırlayabilmek adına bu işlem bu konuda eğitimli ve tecrübeli personel tarafından yapılmalıdır.

TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanserleri tüm malign neoplazilerin %1'inden azdır. Tiroid nodülü olan hastaların %0,5-10'u tiroid kanseridir [4]. Otopside saptanan tiroid kanseri prevalansı %0,1-%2,7 aralığında değişmektedir [4]. Tiroid kanserleri iyi differansiye tiroid kanserleri (papiller ve folliküler kanserler), medüller tiroid kanseri, anaplastik kanser, primer tiroid lenfoması ve metastatik lezyonlar olarak sınıflandırılabilirler.

Papiller Tiroid Kanseri

İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid karsinomalarının %80'i iyi differansiye tiroid kanseri bunların da %60-80'i tiroid papiller kanseridir. Klinik olarak saptanabilen tümörlerin yaklaşık %70'i papiller kanserdir [4]. İyot eksikliği olan ülkelerde folliküler ve anaplastik kanser oranı artmakta, papiller kanser oranı ise bir miktar azalmaktadır. Papiller kanserler kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir, kadınlarda da bu oran prepubertal ve postmenapozal dönemde düşmektedir bu da patogeneizde cinsiyet hormonlarının önemli olduğunu göstermektedir. Çocukluk döneminde boyun bölgesine radyasyon alanlarda papiller tiroid kanser riski artmaktadır. Papiller kanserlerin %95'i sporadik, %5'i aileseldir. Bu nedenle genetik eğilim papiller kanserde önemlidir. Yeni yapılan çalışmalar eski adı tiroid transkripsiyon faktör 2 olan FOXE1 geninin ve NKX2-1 loküsünün papiller tiroid kanser ile birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur [33, 34]. Genetik çalışmalar 2 SNP'nin, ki bunlar 9q22.23 ve 14q13.3'de lokalizedir, papiller ve folliküler kanser riskini arttırdığını göstermiştir [33, 34]. BRAF (V600E) RAS ve RET/PTC1 yeniden düzenlenmesinin mitojen aktive protein kinazları papiller kanserde sık bulunur ve neredeyse papiller kanserli olguların her birinde bu 3 onkogenden birine ait mutasyon vardır. BRAF mutasyonu papiller kanserlerin %36-83'ünde bulunur [11]. Sodyum-iyot simporter (NIS) gen ekspresyonunun tiroid karsinomalarında ve soğuk nodüllerde normal tiroid dokusuna göre azaldığı, toksik adenom ve Graves'li hastalarda ise normal tiroid dokusuna göre arttığı saptanmıştır. NIS ekspresyonu olan tiroid kanserlerinin (papiller ve folliküler) daha az nüks ettiği de saptanmıştır. NIS RAI tutulumunu ve kanser tedavisinin etkinliğini arttırmaktadır [4]. Differansiye tiroid kanserli hastalarda HLA DR1 ve

HLA DR7'nin daha sık bulunduğu saptanmıştır [4]. Tiroid kansinonmları Cowden Hastalığı (hamartoma, multinodüler guatr, tiroid, meme, kolon ve akciğer kanserleri), familyal adenomatöz polipozis ve Gardner Sendromu gibi familyal sendromlarla sıklıkla beraber bulunur [4].

Boyutlarına ve yayılımlarına göre papiller kanserler mikrokarsinonmlar, tiroid bezinde sınırlı kalmış karsinonmlar ve tiroid bezinin dışına yayılmış karsinonmlar şeklinde sınıflandırılabilirler.

Mikrokarsinonmlar 10 mm'in altında tümörlerdir ve "okkült" olarak da adlandırılırlar.

Klasik papiller kanserinin küçük formu gibidirler veya birkaç milimetrelik enkapsüle olmayan çevre tiroid dokuyu infiltre eden sklerotik nodüller şeklinde görülebilirler. Otopside bulunulan coğrafik bölge ve kullanılan yöntemle göre mikrokarsinonmlar %5-%35 arasında saptanabilirler [4]. Mikrokarsinonmların prognozları oldukça iyidir.

Papiller tiroid karsinonmunun çeşitli varyantları vardır.

Tablo- 3 Papiller tiroid kanseri varyantları

Klasik tip	Genelde kapsülsüzdür Prognozu iyidir	%70
Foliküler tip	Psammom cisimlerinin varlığı folliküler kanserden ayırımını yapar Prognozu iyidir	%10
Enkapsüle tip	Prognozu iyidir	%10
Tall hücreli tip	Hızlı büyür Tiroid dışı yayılım sıktır Prognoz klasik tipe göre kötüdür	%4
Diffüz sklerozan tip	Yoğun skleroz ve bol Psammoma cisimcikleri vardır Erken lenf düğümü ve akciğer metastazı	%3
Diğer (silindirik hücreli, şeffaf hücreli tip, insüler tip, lipamatöz tip, trabeküler tip)	Özellikle silindirik tipin prognozu oldukça kötüdür	%1

Papiller kanserler her yaşta ve çocuklukta da görülebilmesine rağmen en sık 30-40 yaşlarında görülür. Genelde herhangi bir semptom vermezler. Çok ilerlemiş olgularda tiroid dışına yayılım nedeni ile dispne, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi semptomlar görülebilir. Nodül fizik muayenede sert ya da yumuşak kıvamda olabilir. Sert olması papiller kanseri

düşündürür, fakat yumuşak olması papiller kanser olasılığını dışlamaz. Yavaş büyüyen bir kanserdir, büyüme hızı agresif alt tipler dışında 1-2 mm'yi geçmez. Ultrasonografik olarak genellikle solid ya da baskın olarak solid yapıda ve hipoekojenik bir nodül olarak görülür. Çoğunlukla çevre dokuya yayılım nedeniyle düzensiz sınırlara ve artmış damarlanmaya sahip olarak görünürler. Mikrokalsifikasyonlara da sıkça rastlanır. İnfiltratif ve multisentrik olma eğilimindedirler. Bunları kan damarlarına invazyon yapma yetenekleri azdır ve "Psammoma Cisimcikleri"ni içerirler. En sık tercih ettiği yayılma yolu lenfojen metastazdır. Lenfojen metastazlar önce aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına olur. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir. Lokal invazyon agresif alt tiplerinde ve nodül kapsülüne yakın yerleşim gösteren kanserlerde sık görülür.

Genç erişkinlerde genelde benign seyirlidir ve 40 yaş altında nadiren ölüme neden olurlar. Lokal hastalık durumunda 10 yıllık yaşam %100 iken, uzak metastazı olan olgularda bile %80'in üzerindedir.

Foliküler Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinin %10'ununu oluşturur. İyot eksikliği olan ülkelerde folliküler kanser sıklığı bir miktar artmaktadır. Yaşla beraber sıklığı artarken 50'li yaşlarda pik yapar. Folliküler kanser yavaş büyüyen bir tiroid kitlesi şeklinde gelişir ve ilk tanı konduğunda olguların %25'inde ekstratiroidal invazyon, %5-10'unda lokal lenf bezlerinde metastaz ve %10-20'sinde uzak metastaz vardır [4]. Tiroidi çevreleyen kaslara ve trakeaya invazyon karakteristik özelliğidir. Folliküler kanser akciğer ve kemiğe metastaz yapma eğilimindedir. Kemik metastazları osteolitiklidir. Sıklıkla lezyonlar I131 uptake yaparlar. Papiller kansere göre mortalitesi daha fazladır. Tanıdan 10-15 yıl sonra mortalite oranı %10-50 arasındadır [4].

Foliküler kanserler de ağrısız, genellikle hareketli nodüller şeklinde kendini gösterir. Ultrasonografide genellikle izoekoik ya da hipoekoik görülürler. Kalın, düzensiz bir haloya sahiptir ve genellikle mikrokalsifikasyon içermezler. Doppler USG'da merkezi kanlanma paterni görülebilir. İyotu kullanabilen hücreler içermesine rağmen normal tiroositlere nazaran iyot alımı daha azdır. Bu nedenle sintigrafide ılık ya da soğuk görülürler.

Foliküler tümör ve kanserlerde PAX8/PPAR gama yeniden düzenlenmesi bulunur. 11 nolu kromozomun uzun kolundaki (11q13) muhtemelen MEN-1 geninin kaybı tümör klonunun folliküler fenotipe yönelmesine neden olmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda folliküler adenom oluşmasında RAS, Gsalfa, TSH reseptör mutasyonları ve 10q ile 19q13 heterozigot kaybının (LOH) folliküler adenom oluşmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir [11]. PAX8/PPAR gama gen ekspresyonu iyi differansiye kanserlerde fazla eksprese olurken

kanser undifferansiye olunca kaybolur. Multipl genetik değişiklik varsa tiroid kanseri daha erken yaşıta ortaya çıkmaktadır.

İnvazyon derecesine göre minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak ayrılabilir. Vakaların %50'den fazlası minimal invaziv tiptir. Minimal invaziv tipini folliküler adenomdan ayırmak zordur. Folliküler adenomdan ayrımı için kapsül ya da damar invazyonu gösterilmelidir. Genelde kapsüllüdür bu nedenle enkapsüle tip olarak adlandırılır. Prognoz oldukça iyidir. Yaygın invaziv tipi ise erken uzak metastaz yapması ile karakterizedir. Yaygın invaziv tipte daha sık olmakla birlikte folliküler kanserler hematojen yolla uzak metastaz yapabilirler. En sık akciğer ve kemik, daha az sıklıkla da beyin ve karaciğere yayılım görülebilir. Lenfatik metastazlar daha seyrekir.

Hurthle hücreli neoplaziler ATA 2009' da belirsiz kategorisi içinde folliküler neoplaziler ile birlikte yer alırlar. Folliküler kanserler gibi davranış gösterirler. Nüks eğilimi fazladır ve lokal invazyonla ölüme neden olurlar. Bu tümörler I131'i az tutarlar.

Medüller Tiroid Kanseri

Tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadırlar. Nöral çıkıntı kaynaklı olan C hücrelerinden köken alırlar. Bu nedenle nöroendokrin tümör gibi davranış gösterirler. Tüm medüller tiroid kanserlerinin %75'i sporadik, %25'i ailesel olarak görülürler. Ailesel olanlar da MEN-2A, MEN-2B veya FMTC olabilir. Ailesel formlar otozomal dominant özellik gösterirler. C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri hücreleri kalsitonin ve karsinoembriyogenik antijen (CEA) salgırlar. Ayrıca bu hücrelerin nadiren vazoaktif intestinal peptid (VIP), adrenokortikotrofik hormon (ACTH), kortikotrofik hormon (CRH) ve bazı biyolojik aminleri de salgıladığı bildirilmiştir.

Medüller tiroid kanserleri lokal invazyon, lenfatik veya hematojen yolla yayılım gösterebilirken baskın olarak lenfatik yolu tercih ederler. Uzak metastazlar karaciğer, akciğer, kemik, beyin ve deriye olabilir.

100'lük büyütme ile bakıldığında her alanda 50'den fazla C hücresi görülürse C hücre hiperplazisinden bahsedilir. Hiperplazinin ardından nodüler hiperplazi ve ardından mikro ve makro kanser gelişimi olmaktadır.

Ağrısız sert ele gelen bir nodül şeklinde kendini gösterir. Sporadik vakalarda nodüller tiroid bezi içinde herhangi bir yerde bulunabilirken ailesel vakalarda genelde üst 1/3'lük bölümde ve her iki lobda birden çok nodül halinde yer alır.

Medüller tiroid kanserinin tedavisi cerrahidir. MEN sendromlarında eşlik eden diğer endokrinopatiler de taranmalıdır. Ailesinde MEN sendromu bulunan bireyler de hem klinik

hem de genetik olarak taranmalıdır. MEN-2B açısından genetik mutasyonu olanlara 6 aydan sonra, MEN-2A ve FMTC açısından genetik mutasyonları olanlara ise 5 yaşından önce tiroidektomi yapılmalıdır [35].

Medüller tiroid kanseri tedavisinde radyoaktif iyot tedavisinin yeri yoktur.

Anaplastik Tiroid Kanseri

Tüm tiroid kanserlerinin %2-5'ini anaplastik kanserler oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe bu oran artmaktadır. İnsidansı 60-70 yaşında en yüksektir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür.

Tipik olarak son zamanlarda hızlı büyüyen tiroid nodülü veya kitlesi vardır. Başlangıçta ağrısızken büyümenin çevre dokulara etkisi ile ağrı gelişebilir. Nodülün geliştiği lob başta olmak üzere tüm tiroid bezini büyütür. Birkaç ay içinde çevre dokulara ve uzak dokulara yayılır.

Nadiren önceden iyi differansiye papiller veya folliküler kanser tanısı almış hastalarda anaplastik karsinom gelişebilir.

Sıklıkla ilk tanı konduğunda tümör inoperabldır. Rezektabl ise total tiroidektomi veya mümkün değilse tümörün olduğu tarafta lobektomi ve bitişik dokuların geniş sınırlarda rezekte edilmesi uygundur. Cerrahi, eksternal radyoterapi arkasından kemoterapi uygulanmalıdır. Anaplastik karsinoma I131 uptake'i yapmadığı gibi tiroglobulin (Tg) sentezi de yapmaz. Bu nedenle tedavi ve izlemde I131 tarama ve tedavisi ile Tg ölçümlerinin faydası yoktur. T₄ ile TSH supresyon tedavisi faydalı değildir ve sadece replasman tedavisi yapılmalıdır.

Yaygın hastalıkta sağ kalım süresi 2-6 aydır ve solunum güçlüğü en sık ölüm nedenidir.

Primer Tiroid Lenfoması

Oldukça nadir görülür. Her yaşta görülebilirse de insidansı 6. dekada en yüksektir. Kadınlarda erkeklerden 5 kat fazla görülür. Primer tiroid dokusundan kaynaklanabileceği gibi genel lenfomanın tiroid tutulumu şeklinde de olabilirler. Hashimoto tiroiditinde sıklığı artar.

Hızlı büyüyen tiroid kitlesi şeklinde kendini gösterir. Hastaların yarısında lenfadenopatiler bulunur. Ultrasonografide heterojen, sınırları belirsiz hipoekoik bir kitle görülür.

Küçük tümörlerde cerrahi düşünülürken büyük çevre dokuya invaze tümörlerde kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır.

HASHIMOTO TİROİDİTİ

Tiroid bezinin inflamatuvar hastalıkları arasında kronik tiroidit en sık rastlanan bozukluktur. Kronik tiroidite otoimmün tiroidit veya Hashimoto tiroiditi de denmektedir. Otoimmün tiroidit ömür boyu süren otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Hastalığın tipik seyrinde büyüyen tiroid bezini, tiroid bezinin kademeli olarak atrofiye uğraması ve hipotiroidizmin gelişmesi izler [4].

Hashimoto Tiroiditi (HT) ilk olarak 1912’de Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır [36]. Hashimoto ilk olarak diffüz guatrı ve 4 tipik histolojik karakteri olan 4 hasta tanımlamıştır. Bu 4 histolojik karakter: diffüz lenfositik infiltrasyon, lenfoid folliküllerin oluşumu, epitelial hücrelerin haraplanması, fibröz dokunun oluşumudur. Histopatoloji çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen 1956’ya kadar patogeneze hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktaydı.

1956’da Rose and Witebsky tavşanlarda immünize olmuş tiroid dokusunda tiroiditi ve tiroglobulin antikorlarını tanımladılar [37]. Aynı yıl Roitt, Doniach ve arkadaşları HT’li hastaların serumlarında tiroglobulin antikorlarını tanımladılar [38]. HT tiroiditle seyreden durumlardan biridir, diğer tiroidit durumları Tablo 4’te gösterilmiştir [39].

Süpüratif tiroidit çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen bakteriyel veya fungal enfeksiyon, Reidel tiroiditi yoğun fibrozisle giden nadir bir hastalık olup tabloda bu hastalıklara yer verilmemiştir.

Tablo- 4 Tiroidit Sendromları

İSİM	HASHİMOTO TİROİDİTİ	POSTPARTUM TİROİDİT	SPORADİK TİROİDİT	SUBAKUT TİROİDİT
Boğaz Ağrısı	Yok	Yok	Yok	Var ++
Başlangıç Yaşı	Tüm yaşlar, pik 30-50 yaş	Doğum sonrası	Tüm yaşlar, pik 30-40 yaş	20-60 yaş
K/E oranı	8-9:1	---	2:1	5:1
Neden	Otoimmün	Otoimmün	Otoimmün	Bilinmiyor
Patoloji	Lenfositik infiltrasyon, germinal merkezler, fibrozis	Lenfositik infiltrasyon	Lenfositik infiltrasyon	Dev hücreler, granülomlar
Tiroid Fonksiyonu	Hipo	Hiper/hipo veya ikisi de	Hiper/hipo veya ikisi de	Hiper/hipo veya ikisi de
TPO antikoru	+++	+++	+++	+/-

Referans 4’ten uyarlanmıştır.

Hashimoto tiroiditi kronik lenfositik tiroidit, kronik otoimmün tiroidit ve lenfadenoid guatr olarak da bilinir. Erken dönemde hastalar ötiroiddir ve guatr ya yoktur ya da çok küçük bir guatr vardır. Kronik tiroidit subklinik gider, otoimmün tiroiditin tek kanıtı serumda bulunan antitiroid antikorlarıdır. Hastalık ilerledikçe hastalarda küçük ile orta boyutta diffüz guatr gelişebilir. Tiroid fonksiyonları ötiroidden tirotoksikoza kadar değişebilir. Hastalık ilerledikçe büyük geniş bir guatr gelişir ve bu tipe klasik veya guatröz Hashimoto hastalığı denir. İmmün sürecin daha da ilerlemesi hipotiroidizmle birlikte atrofik tiroidit ile sonuçlanır. Bu kombinasyon Hashimoto hastalığının son evresidir [4].

Genel popülasyonda erkeklerde ve kadınlarda yaş ilerledikçe serum anti TPO (tiroid peroksidaz) ve anti Tg (tiroglobulin) antikor düzey pozitifliği artar. Üreme çağındaki kadınların %10'unda antikor pozitif iken yaşlı kadınlarda bu oran %19'a kadar çıkabilir [40]. Erkeklerde prevalans daha düşük, %5 kadardır. Gebeliğin erken döneminde anti TPO pozitif olan kadınların %50'sinde doğum sonrası tiroid disfonksiyonu gelişebilir, bu da subklinik otoimmün tiroiditin bir kanıtıdır [41]. Subklinik otoimmün tiroidit ilave edildiğinde kronik tiroidit çok sık görülen bir hastalıktır. Genel popülasyondaki 10 ila 30 kadından 1'i otoimmün tiroidittir [4].

Patoloji

Hashimoto tiroiditin klasik formunda (struma lymphomatosa) sert büyümüş bir tiroid bezi vardır. Normal folliküler yapının yerini lenfositik ve plazma hücreleri infiltratları almıştır. Tiroid follikülleri izole ya da küçük kümeler şeklinde kalmıştır, küçük veya atrofiktir, içi boştur veya seyrek kolloid içerir. Bazı kalıcı folliküler epitelyal hücreler eozinofilik granüler sitoplazmaları olan Askanazy hücrelerine dönerler. Fibrozis değişken miktardadır ve bağ dokusunda lenfositik infiltrasyon mevcuttur.

Otoimmün Anormallikler

Tiroid Otoimmünitesinin Başlaması

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi otoimmün tiroiditte de tiroid antijenlerine karşı vücudun self toleransının kırıldığı görülür. İmmünolojik self-toleransın perinatal periyodda immatür lenfositler self-antijenlerle karşılaştığında indüklendiği düşünülmektedir [42]. Bu kritik noktada klonal delesyon veya timustaki otoreaktif T hücrelerinin indüklenmiş anerjisi otoantijenlere karşı self-toleransı sağlar. Bu dönemde bir anormallik olursa self-tolerans oluşamayabilir ve otoimmün tiroidit gelişebilir [42]. Erken döneme ait bir diğer teori

de genetik olarak organ-spesifik supresör T lenfosit defekti ve bunun sonucunda tiroid-spesifik T helper hücre popülasyonunun aktive olmasıdır [43]. Bu görüş tiroid otoimmünitesinde regülatuar T hücrelerinin rolü ile ilgili yeniden tanımlama yapma ihtiyacını doğurmuştur. Self-toleransdaki bu kırılma yaşamın ilerleyen dönemlerinde self antijeni taklit eden çevresel antijenlere maruziyet, poliklonal immün aktivasyon veya self-antijenlerin idiotip çapraz reaksiyonu gibi değişmiş self-antijenler ile uyarılabilir. Bu faktörler düşük derecedeki otoimmün tiroiditi arttırabilir. Örneğin enfeksiyonlar, ilaçlar veya diğer faktörler otoreaktif helper lenfositleri aktive edebilirler. Lokal olarak üretilmiş interferon- γ , tiroid hücre yüzeylerinde MHC (major histocompatibility complex) sınıf II antijen ekspresyonunu uyarabilir [44]. Çevresel faktörler de otoimmün tiroiditin gelişmesinde önemli bir rol oynar.

Çevre ve Tiroid Otoimmünitesi

Yapılmış üç çalışmada TPO antikorlarına ve dolaylı olarak da kronik lenfositik tiroidite karşı sigaranın koruyucu rol oynadığını göstermiştir [45]. Bu bulguların mekanizmaları bilinmemekte, ancak şu bilinmektedir ki sigara içmek Graves' oftalmopatisi daha az oranda da Graves' hastalığı için bir risk faktörüdür. Stresin Graves' hipertiroidisinin başlamasına katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen Hashimoto hastalığı ile direk ilişkisi bulunamamıştır. İyot maruziyetinin duyarlı hayvanlarda tiroglobulin antijenitesini etkileyerek tiroiditi uyardığı [46, 47] ve iyotun aksine selenyum eksikliğinin artmış tiroid volümü, azalmış tiroid ekojenitesi ve immün kompetansta azalma ile birlikte olduğu bilinmektedir [48]. Amiodaron %37 oranında iyot içermekte ve tiroid bezine olan etkileri içerdiği iyotla ilgili ancak buna ilaveten amiodaron maruziyeti tiroid otoimmünitesine yatkın kişilerde tiroid antikorlarının oluşmasına sebep olmaktadır [49]. Benzer durum lityum tedavisi alan hastalarda da görülebilmektedir [50]. Her iki ilaç da Hashimoto tiroiditinde tiroid otoimmünitesini arttıran spesifik immünmodülatör etkilere sahip olabilir. Interleukin-2 (IL-2) ve Interferon- α (IFN- α), otoimmün tiroid hastalığı ile sonlanabilen lenfosit alt gruplarında değişikliklere sebep olarak immün sistemde değişikliklere yol açabilirler [51]. Bazı çalışmalarda etkinliği yüksek anti retroviral tedavinin ve granulosit-makrofaj koloni-stimulan faktör (GM-CSF) kullanımının tiroid otoimmünitesinde hafif artışa sebep olduğu bildirilmiştir [52, 53]. Kaza ile maruz kalınmış radyasyon (ör. Çernobil) otoimmün tiroid hastalığına ve tiroid antikorlarının ortaya çıkışına neden olabilmektedir [54]. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar her ne kadar otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirilebilse de Hashimoto hastalığı için kanıtlar kesin değildir [55, 56]. Moleküler benzerlik hipotezini destekleyen

Graves' hastalarında *Yersinia enterocolitica* insidansının artmış bulunması, Hashimoto hastalığı için geçerli değildir. Gebelik boyunca Th2'den Th1'e olan periferik lenfosit değişimi postpartum dönemde "immün rebound" olarak adlandırılır ve erken gebelikte tiroit antikorları bulunan kadınlarda artmış tiroit antikor titresi ile karakterizedir. Bu kadınların %25-30'unda kalıcı otoimmün hipotiroidi meydana gelir. Geçici postpartum tiroitit geri kalan antikor pozitif kadınlarda görülür. Bu nedenle otoimmüniteye yatkın kadınlarda gebelik otoimmün tiroit hastalığının spesifik bir nedenidir. Çevresel faktörler önemli olmakla birlikte mutlaka altta yatan genetik bir yatkınlık olmalıdır.

Tablo- 5 Otoimmün tiroitite neden olan genetik ve çevresel faktörler

Genetik	Çevresel
HLA	Sigara
CTLA-4	Stres
PTPN22	İyot ve selenyum
Tg	İlaçlar (amiodaron, lityum, IL-2, IFN- α , EYART GM-CSF)
	Radyasyon, enfeksiyon
	Gebelik vepost-partum dönem

EYART, etkinliği yüksek antiretroviral tedavi; *GM-CSF*, granulosit-makrofaj koloni-stimule eden faktör

Referans 4'ten uyarlanmıştır

Genetik faktörler

Bilinen gerçek şu ki otoimmün tiroit hastalığına (hem Graves' hem de Hashimoto) sahip kişilerin aile bireylerinde otoimmün tiroit hastalığı daha sık görülür. Genetik predispozisyon ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki otoimmün tiroit hastalığı çoğu zaman belli genetik markerlarla birlikte. Bu markerlar HLA, immunoglobulin ağır zincir allotipleri, T hücre reseptöründeki varyasyonlar ve tiroit perosidazdır(TPO). Yakın dönemde CTLA-4, PTNP22 ve tiroglobulin varyantları ile Hashimoto hastalığı arasındaki birliktelik gösterilmiştir [57]. Yakın dönemdeki bir diğer çalışmada da Çinlilerde ve Hırvatlarda vitamin D gen polimorfizmi ile Hashimoto hastalığının riskinin artmış olduğu bulunmuştur [58, 59].

Tiroid Otoantikorları

Hashimoto tiroiditinde görülen ana antikorlar anti tiroid peroksidaz (TPO), anti tiroglobulin (Tg) ve TSH reseptör antikorlarıdır. (TRAb). Hastaların hemen tümünde anti TPO ve/veya anti Tg pozitifliği mevcuttur [11].

AntiTPO yüksek affiniteli Ig-G sınıf otoantikorlardır. TPO Hashimoto hastalığının major antijenidir. Hashimoto hastalarının serumlarında bulunan anti TPO çoğunlukla poliklonaldır. Anti TPO antikorları kompleman aracılıklı sitotoksiteyi uyarabilir. Komplemana karşı olan antikorlar (anti-C1q) Hashimoto hastalarının serumlarında ve düzeyleri TSH düzeyleri ile korele bulunmuştur. Belki de anti-C1q tiroid antikorlarından bağımsız olarak hastalığın yıkıcı sürecinde görev almaktadır [60]. TPO antikorları Hashimoto tiroiditli (HT) hastaların %90'ından fazlasında hastanın hipotiroid/ ötiroid olmasından bağımsız olarak pozitifdir [4]. HT tanısını koymada anti TPO anti Tg'den daha fazla tanı koydurucudur. Bu durum hastaların %95'inden fazlasında geçerlidir ancak bazı hastalarda tiroid otoimmünitesini gösteren tek marker anti Tg pozitifliği olabilir [4].

Anti Tg otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların %60 kadarında pozitifdir [4]. Anti TPO'nun aksine komplemanı fikse etmez. Tg antikorları daha çok Ig-G sınıf otoantikorlardır. Anti Tg tiroid hastalığı olmayan sağlıklı erişkinlerde görülebilir. Bu nedenle otoimmün tiroid hastalığında Tg antikorlarının önemi tam olarak aydınlatılmış değildir.

TSH stimulan-blokan antikor (TSBAb) otoimmün tiroiditte TSH etkisini inhibe ederek atrofik hipotiroidizme yol açabilir.

KLİNİK

HT'li hastalar genelde ötiroiddir veya guatrla beraber subklinik hipotiroidileri ve dolaşan tiroid antikorları mevcuttur. Zaman geçtikçe aşık hipotiroidiye ilerleme olasılığı %5tir [40]. Guatr küçülür ve genelde atrofiye ilerler (atrofik tiroidit). Histolojik olarak fibrozis gelişir, bu aşamada birkaç tiroid follikülü kalır. Hasta genellikle asemptomatik bir kadındır. Guatr fizik muayene esnasında insidental olarak bulunabilir veya hastalar büyüyen tiroid bezlerinden dolayı hekime başvurabilirler. Tiroiditte büyüyen tiroid bezi genelde lobuler ve irregülerdir. Bazen tiroid bezi tiroid kanserini düşündürecek düzeyde sert olabilir. Bazı vakalarda tiroid bezi büyüyerek trakeayı sarabilir ve disfaji, horlama, disfoni gibi bası semptomlarına yol açabilir. Çok nadir olarak guatr subakut tiroiditi taklit edecek şekilde ağrılı olabilir. Bazı hastalarda dolaşan otoantikorlar var iken tek bir tiroid nodülü olabilir. Bu

durumda maligniteyi dışlamak amacıyla tiroid usg ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Başlangıçta hastaların çoğu ötiroid olsa da bazı hastalar hipertiroidi ile başvurabilirler. Yaşlı hastalarda tanı anında hipotiroidi saptanma oranı daha yüksektir. Dolaşan tiroid otoantikorları bilhassa Anti TPO HT'nin temel göstergesidir. Hastaların azında TSH reseptör antikorları da bulunabilir. Hipotiroidi blokan antikorlar ve otoimmün süreçle alakalıdır. Kimi hastalar hipotiroidi nedeniyle replasman tedavisi almaktayken stimulan antikorlar nedeniyle hipertiroid olabilirler. Tiroid otoimmünitesinin akut alevlenmesi nedeniyle hastalar tiroid hasarlanmasına bağlı oluşan tirotoksikoz kliniği ile gelebilirler. Bu epizodları genelde geçici bir hipotiroidi dönemi izler. Fazla iyot tüketimi de otoimmün tiroiditi tetikleyebilir bu da hipotiroidiye neden olabilir.

Subklinik hipotiroidik olan hastalar periyodik olarak yılda bir veya iki kez muayene edilmeli, hipotiroidinin klinik semptomlarına, serum T4 ve TSH ile tiroid antikorlarına bakılmalıdır.

TANI

Otoimmün tiroiditin tanısının aşık ar hipotiroidi döneminde klinik gözlem ve serolojik testler ile konması basittir. Diffüz veya nodüler guatr ve pozitif tiroid antikorları ile beraber başka bir tiroid hastalığına dair kanıt olmaması guatröz HT tanısı koydurur. Tiroid fonksiyon testleri tiroiditin %90'ı subklinik olduğundan faydalı olmayabilir. HT'li hastaların %90'ında anti TPO pozitifdir ancak ötiroid ve hipotiroid hastalar arasında bu antikorların titresinde ve prevalansında farklılık yoktur. Tiroid otoanikorları pozitif olup palpabl bir guatrı olmayan hastalarda tiroid USG'u yapıldığında hipoeoik paternde bir tiroid bezi görülür. Atrofik tiroid bezi ile beraber primer hipotiroidi blokan tip anti tirotropin antikorları bulunduğunda görülür. Histolojik tanı tanıyı teyit etmekle birlikte gerekli değildir çünkü tüm seropozitif hastalarda tiroid bezi içine lenfositik infiltrasyon görülür. Bunun tersine histolojik olarak teyit edilmiş HT'li hastaların %95'ten fazlasında anti TPO veya anti Tg saptanabilmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı tanısı koymak için antikorların saptanması yeterlidir. Genel popülasyonun %10'unda klinik bulgu olmaksızın antikor pozitifliği olabilir ve tüm bu kişiler subklinik otoimmün tiroidit açısından dikkatli izlenmelidir. Aşık ar veya latent hipotiroid hastaların az bir kısmı seronegatif olabilir, olasılıkla tanı HT'dir ve tanı USG ile konfirme edilebilir. TİİAB tiroiditin histolojik kanıtını verebilir ve enflamasyon varlığını kanıtlamada tek yoldur. Tiroid biyopsisi eğer guatr çok hızlı büyüyorsa ve tiroid çok sert veya fiske ise tiroid tümörlerinden kuşkulandığında yapılmalıdır.

HT'nin akut alevlenme dönemi olan tirotoksikoz döneminde Graves' hastalığı, sessiz ve subakut tiroidit ve toksik multinodüler guatrı dışlamak gerekir. Graves' tirotoksikozu 3 aydan fazla sürer, sessiz tiroiditte ise artmış tiroid hormon düzeyleri 3 ay içinde kaybolur. Graves' hastalarında anti-TSHR antikor ve TSH-bağlayıcı inhibitör immünglobulin hastaların %90'ında pozitiftir. Bu antikorlar sessiz tiroiditte bazı istisnalar bulunmakla beraber negatiftir. Serum T3/T4 oranı iki tip tirotoksikozu birbirinden ayırmak için çok basit bir yöntemdir. Graves' tirotoksikozunda bu oran %80 hastada 20'den fazladır ancak bu oran sessiz tiroiditi de içeren destrüktif tirotoksikozda 20'nin altındadır. Graves' hastalığının komplet remisyonunun ardından aynı hastalarda sessiz tiroidit gelişebilir. Bu durumda geçmiş öykü ayırıcı tanıda pek yardımcı değildir.

DOĞAL SEYİR

HT'li hastaların büyük çoğunluğu ötiroiddir veya gençliklerinde guatr ile beraber latent hipotiroidileri mevcuttur. Zaman geçtikçe bazıları aşikar hipotiroidiye ilerler. Guatr daha küçük hale gelir ve çoğu zaman atrofiye uğrar. Tiroiditin bu döneminde histolojik olarak fibrozis ilerler, birkaç tiroid follikülü kalır. Yaşlı hastalarda tanı anında hipotiroidi saptanma oranı daha yüksektir.

Bazı durumlarda hastalar geçici hipotiroidi dönemleri yaşayabilirler. HT'li bazı hastalarda hipotiroidi geri dönüşümlü olabilir. Bu geçici hipotiroidi tiroid bezinin haraplanması yavaş geliyorsa mümkündür. Guatr mevcutsa ve serum tiroglobulin düzeyi yüksekse hipotiroidi genelde geçicidir. Japonya gibi günlük iyot alımı yüksek olan (1000 mg/gün veya fazlası) ülkelerde, sublinik otoimmün tiroiditi olan hastalarda, yüksek iyot alımı geçici hipotiroidiye yol açabilir. Bu durum iyot alımının azaltılması ile geri dönüşümlüdür.

HT'nin nadir ancak önermeli bir komplikasyonu ise malign lenfomadır. Bu hastalıkta da kadın üstünlüğü mevcuttur. Hastalar genelde 60 yaş ve üzeridir, levotiroksin tedavisi altında tanısı konmuş olan otoimmün tiroiditi varken hızlı büyüyen boyun kitlesi mevcuttur. Hızlı tanı tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konur ve çoğu hastada radyoterapi ve kemoterapi verilerek tümörün hızlı gerilemesi ile bazı semptomlarında azalma ve remisyon mümkündür.

TİROID KANSERİ İLİŞKİSİ

Otoimmün tiroiditle B hücreli lenfoma arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. HT ve tiroid lenfoma arasındaki benzer klonal bant dizilimleri kuvvetle göstermekte ki primer tiroid

lenfoması HT'den gelişmektedir. Genel bilgi şudur ki HT'li hastalarda differansiye tiroid kanseri daha sık değildir. Ancak yakın dönemde yayınlanmış iki geniş seri göstermiştir ki HT'li hastalarda papiller tiroid kanseri üç kat daha sıktır [61, 62]. Moleküler çalışmalar gösterdi ki RET/PTC-RAS-BRAF kaskadı tiroiddeki neoplastik olmayan folliküler hücrelerde daha sık eksprese edilmektedir, bu da HT'deki enflamasyon ve erken dönem tümör büyümesi ile ilgili üst üste binen moleküler mekanizmalar olduğunu göstermektedir [63, 64].

HT ile Papiller Tiroid Karsinomu (PTK) arasındaki ilişki ilk olarak 1955 yılında Dailey ve ark. tarafından tanımlanmıştır [6].

1985 yılında ise Segal ve ark. 7 vakada HT ve tiroid kanseri birlikteliğini tanımlamışlar. Bu hastalardan 2'sinde mixed papiller + folliküler kanser, 4 vakada folliküler kanser (bu hastalardan birinde anaplastik bölgeler mevcutmuş), 1 vakada medüller kanser saptanmış. 7 vakada da total tiroidektomi yapılmış ve TSH supresyon tedavisi verilmiş. Sadece 1 vaka (anaplastik+ folliküler birlikteliği olan) radyoterapi almış. Bu hastaların tüm 17 yıllık hastalıksız sağ kalımla izlenmişler. Düşük dereceli olanlar dahil mortalitenin %9 olduğu tiroid kanserlerinde HT ile birlikte tiroid kanserinin daha iyi prognoza sahip olduğunu iddia etmişler [65].

2005 yılında Cipolla ve ark. HT ve PTK birlikteliğini araştırmışlar. Bunun için tiroid karsinomu nedeniyle opere olan 89 hasta ile normofonksiyonel guatr nedeniyle opere olan 89 hastalık kontrol grubu almışlar. Tiroid karsinomunu nedeniyle opere olan 89 hastanın 71'inde PTK tanısı konmuş. Bu 71 hastanın 19'unda HT (%26,7) saptanmış. Guatr nedeniyle opere olan hastalardan sadece 8'inde HT saptanmış (%8,9) (p: <0,02). Üçüncü bir grup olarak da HT nedeniyle opere olan 47 hastayı almışlar. Bu 47 hastanın 13'ünde (genelde nodüler form olanlarda) eş zamanlı PTK saptamışlar (%27,6). Bu nedenle HT hastalarında artmış PTC insidansı olduğunu, HT'nin tiroid kanserinin bir prekürsörü olabileceğini iddia etmişler. En azından HT hastalarının PTK yönünden dikkatli izlenmesi gerektiğini belirtmişler [61].

2008 yılında ise Repplinger ve ark. HT'nin PTK için bir risk faktörü olup olmadığını incelemişler. Bu nedenle 13 yılda opere edilen 1198 hastayı almışlar. 1198 hastanın 217'sinde (%18) HT saptamışlar. 217 hastanın 63'ünde PTK tanısı koymuşlar. HT olan kadın hastaların %29'unda PTK var iken bu oran HT olmayan kadınlarda %22 saptanmış. HT olan kadınlarda olmayanlara göre PTK birlikteliği %30 daha fazla bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmış [5].

Bu birlikteliğin nedenini açıklamak için yapılan çalışmalardan ilkinde 1997 yılında Wirtschafter ve ark. HT hastalarında RET/PTC1 ve RET/PTC3 ekspresyonu saptamışlar [66].

Bir diğerk çalışmada 2002 yılında Arif ve ark. her iki hastalığın da benzer immünohistokimyasal, morfolojik özellikleri ve RET/PTC gen yeniden düzenlenmesi ile benzer moleküler profil olduğunu ortaya koymuşlar [67].

Unger ve ark. ise 2003 yılında PTK olan HT hastalarında p63 ekspresyonunu saptamışlar [68].

Bu çalışmadan hemen sonra 2004 yılında Burstein ve ark. her iki hastalığın da pluripotent p63+ kök hücre kalıntılarından başladığını göstermişler [69].

2010 yılında Thyroid dergisinde yayımlanan ve Türkiye’de yapılan bir prospektif çalışmada ise HT’nin, PTK için bir risk artışı yaratmadığı ortaya konmuş. Anıl ve ark. yaptığı bu çalışmaya USG eşliğinde TİİAB yapılacak olan 715 hasta alınmış. Tüm hastalarda TİİAB öncesi tiroid USG yapılmış ve tiroid otoantikorlarına bakılmış. HT tanısı alan 164 hastadaki 191 nodül ile kontrol grubu olarak HT tanısı almayan 551 hastadaki 713 nodül alınmış. HT grubunda 2 nodül (%1) ve kontrol grubunda 19 nodül malign olarak raporlanmış (%2,7) ($p>0,05$). Yazarlar bu nedenle HT’nin PTK için bir risk artışı yaratmadığını savunmuşlar [70].

Literatürde HT ve PTK ilişkisi için birbirine karşıt yayınlar bulunmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Ocak 2004- Temmuz 2010 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde USG eşliğinde yapılan TİİAB'nin sonuçları incelendi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyuna RT öyküsü, ek kanser öyküsü, önceden geçirilmiş tiroid cerrahisi öyküsü, birinci derece yakınlarındaki tiroid kanseri öyküsü sorgulandı.

TİİAB yapılmadan önceki son 6 ay içerisindeki fT3, fT4, TSH, ATG, ATPO, TRAB düzeyleri biyopsi tarihine en yakın veriler olarak kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri Siemens immulite 2000 XPI cihazı ve Chemiluminescent immunometric assay yöntemi ile çalışıldı.

Hastaların biyopsi öncesi yapılmış olan tiroid USG'lerinde tiroid sağ ve sol lobunun her üç boyuttaki en uzun kesitleri, üç boyuta ait uzunluklar ve istmus kalınlığı kaydedildi.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış olan tiroid nodülünün yerleşimi sagittal (sağ, sol, istmus) ve vertikal (üst,orta,alt) olarak, nodülün her üç boyuttaki en uzun kesit uzunlukları kaydedildi. Biyopsi alınan nodülden başka tiroid bezinde nodül var ise multinodüler guatr, başka nodül yok ise tek nodül olarak kaydedildi. Nodülün içeriği, ekojenitesi, mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon, egg shell kalsifikasyon, periferik halo, anarşik kanlanma varlığı/yokluğu kaydedildi. Hastaların tiroid USG'leri Philips HD11 cihazı ile USG eşliğinde TİİAB'leri ise Philips HD7XE cihazı ile yapıldı.

Eğer biyopsi öncesi sintigrafi yapılmışsa nodül sıcak (sintigrafik olarak aktivite tiroid parankimine göre artmış); soğuk (sintigrafik olarak aktivite tiroid parankimine göre azalmış) ve normoaktif (sintigrafik olarak aktivite tiroid parankimine göre benzer) olarak kaydedildi.

Alınan biyopsi örneği patolojik tanı için yetersiz ise aynı nodülden alınan seri biyopsilerin sonuncusu nihai biyopsi sonucu olarak (benign, malign, kuşku), uygun alınan ve yetersiz sonuçlanan biyopsilerinin sayısı kaydedildi.

Aynı nodülden yeterli bir biyopsi sonucu sonrasında herhangi bir nedenle tekrarlanan biyopsi ikinci biyopsi verisi olarak ilk biyopside tariflenen şekilde, son 6 ay içerisindeki tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikörleri, varsa tiroide ve biyopsi alınan nodüle ait ultrasonografik veriler, sintigrafik veriler ilk biyopsi öncesinde tarif edilen şekilde ve biyopsi sonuçları benign, malign, kuşku olarak ve re-biyopsi nedeni ile kaydedildi.

Birinci veya ikinci İİAB sonrası nodüle yönelik cerrahi girişim varlığı, cerrahi girişim yapılmışsa nodülün patolojik tanısı benign, papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri, tiroid lefoması ve başka bir malignitenin metastazı olarak kaydedildi.

Benign sitolojiler içine nodüler guatr, multinodüler guatr, kolloid nodül, Hashimoto tiroiditi, benign hiperplastik nodül, mikrofolliküler nodül, granümatöz nodül alındı. Kuşkulu sitolojiler içine papiller ca için kuşkulu, folliküler ca için kuşkulu, Hurtle hücreli neoplazm açısından kuşkulu, kuşkulu hiperplastik nodül, atipik hücreler içeren yaymalar, hipersellüler yaymalar ve onkositik hücreli yaymalar alındı.

Malign sitolojiler içine malign hücreler içeren yaymalar ve lenfoma (1 nodül) alındı.

Eğer hastadan herhangi bir nedenle (büyüme, ilk biyopside kuşkulu sitolojik bulgular, öncesinde yetersiz biyopsi) tekrar tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmışsa bu biyopsilerin sonuncusu son biyopsi olarak kaydedildi.

HT tanısı bakılan otoantikörlerden birinin varlığı (biyokimyasal), biyopsi patolojik tanısı (patolojik) ve USG’de tiroiditle uyumlu pseudonodüler patern, hipoekojenite gibi kronik tiroidit bulgularının varlığı (radyolojik) şeklinde 3 kriterden (biyokimyasal, radyolojik, patolojik) 2’sinin varlığı ile kondu. Burada histopatolojik olarak HT tanısı tümör-infiltrate eden lenfositler nedeniyle olan lenfositik tiroiditten ve spesifik olmayan lenfositik tiroiditten ayrıldı. HT olarak yoğun fokal veya diffüz lenfositik ve plazma hücresi infiltrasyonu ile beraber germinal merkezleri içeren lenfoid folliküllerin oluşumu, folliküler hiperplazi ve folliküler bazal membranın hasarlanması şeklinde tanımlandı.

Tümör infiltrate eden lenfositik tiroidit ise bir tümör dokusunun etrafını çevreleyen lenfoid infiltrasyon şeklinde tanımlandı.

Spesifik olmayan lenfositik tiroidit ise adacıklar halinde fokal lenfositik infiltrasyon olarak tanımlandı. Dolayısıyla histopatolojik olarak HT görüntüsünü tamamlamayan lenfositik tiroiditler analize alınmadı.

Hastalar kaydedilirken tiroid bezinde birden fazla nodülü olan bu nodüllerinden biyopsi yapılan hastalar biyopsi yapılan nodüllerinin sayısı kadar ayrı ayrı kaydedildiler. Eğer bu hastalar tiroidektomiye gittiler ve tiroidektomide iyi differansiye kanser saptandı ise nihai patoloji sonucu olarak sadece kanser saptanan nodülün patoloji sonucu iyi differansiye kanser, diğer nodüller benign olarak kaydedildiler. Bunun tersi olarak da eğer hastaların tiroidektomi sonrası nihai patoloji sonuçlarında birden fazla tümör odağı mevcut ise bu hastalar eğer tümör odakları aynı lobda ise multifokal, farklı loblarda ise multisentrik olarak ayrı ayrı kaydedildiler.

Bu şekilde tanımlanan HT-PTK ilişkisine bakılması planlandı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm veriler SPSS 17.0 paket programına girildi. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında fark olan parametreler sürekli değişkenler için ikili gruplar şeklinde Student t testi yapılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken dört gözlü tabloda ki-kare testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin arasındaki korelasyon için pearson korelasyon analizi uygulanırken kategorik değişkenler için phi testi uygulandı. Bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde ise multivariate logistik regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2004-Temmuz 2010 tarihleri arasında 5242 hastanın 7321 tiroid nodülünden USG eşliğinde yapılmış olan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastalar incelendiğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan nodüllerin %80,6'sı 5905 nodül ile kadınlara ait nodüllerdi.

Tüm hastaların demografik ve klinik verileri Tablo-6'da özetlenmiştir.

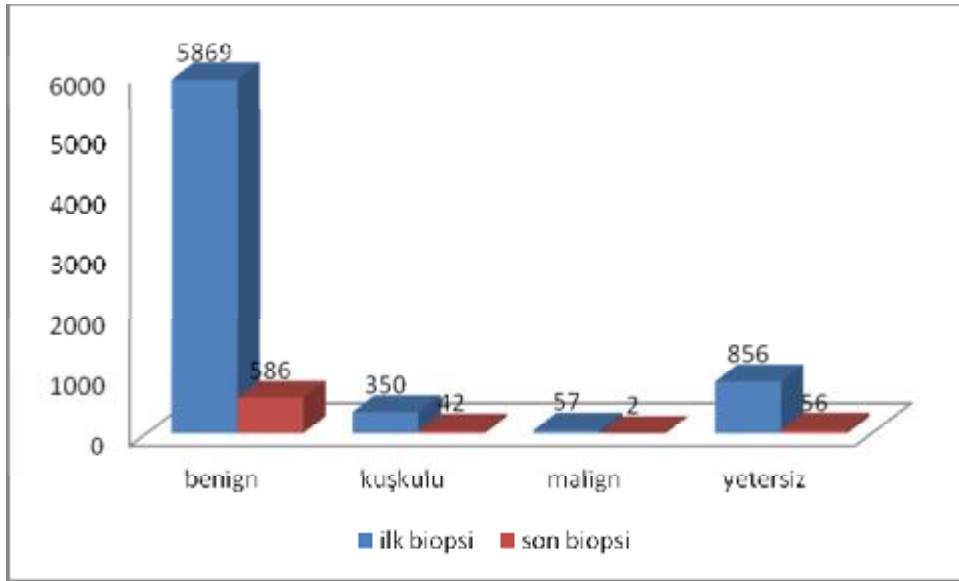
Tablo-6 Ocak 2004- Temmuz 2010 tarihleri arasında TİİAB yapılmış tüm hastaların klinik ve demografik verileri

Nodül sayısı	n: 7321
Yaş, ortalama(yıl) $\pm$ SD	54,7 $\pm$ 13,6
Cinsiyet, (K/E) (%)	5905/1416 (%80,6/%19,4)
İlk biyopsi öncesi en büyük nodül çapı, ortalama (mm) $\pm$ SD	17,4 $\pm$ 9,4
İlk biyopsi öncesi serum TSH düzeyi, ortalama (μIU/ml) $\pm$ SD	1,8 $\pm$ 7,0
Hashimoto tiroiditi varlığı, n (%)	1587 (%21,6)
Papiller tiroid kanseri varlığı, n (%)	289 (%0,4)

Yapılan ilk biyopsilerin %82,3'ü (n:5869) benign saptandı, %12'si (n:856) patolojik bir tanı verebilmek için yetersizdi.

Tekrar biyopsi yapılan nodül sayısı 686 idi ve tüm nodüllerin %9,4'üydü. Bu nodüllerin de patolojik sonuçları büyük oranda benign saptandı (586 nodül- %85,4).

Tüm hastaların ilk ve tekrar tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Ocak 2004- Temmuz 2010 yılları arasında TİİAB yapılmış hastaların biyopsi sonuçları

Tüm hastalar analize alındığında toplam 1587 HT hastasının %89'u (n:1412) kadın, %11'i (n:175) erkekti. HT tanısı alan tüm hastalar arasında PTK görülme oranı %8 idi.

HT tanısı olan hastaların demografik ve klinik bilgileri Tablo-7'de özetlenmiştir

Tablo-7 HT tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri

Nodül sayısı	n:1587
Yaş, ortalama(yıl) ± SD	53,6 ± 13,6
Cinsiyet (K/E) (%)	1412/175 (%89/11)
İlk biyopsi öncesi nodül en büyük çapı, ortalama (mm) ± SD	15,8 ± 12,3
İlk biyopsi öncesi serum TSH düzeyi, ortalama (µIU/ml) ± SD	3,0 ± 12,3
PTK varlığı, n (%)	137 (%8)

HT tanısı alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında HT anlamlı olarak kadınlarda daha sık görülmekteydi ($p<0,001$). HT olan hastaların yaş ortalaması 53, olmayanların yaş ortalaması 56 idi ve HT tanısı olan hastalar anlamlı olarak daha gençler ($p<0,001$). Serum TSH düzeyi, anti T(Tg) ve anti M (TPO) titreleri beklenildiği gibi HT olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). HT olan hastaların nodüllerinin en büyük çapı istatistiksel

anlamli olarak daha küçüktü ($p<0,001$). Tiroid bezi büyüklüklerine bakıldığında ise her iki tiroid lobu da HT olanlarda daha küçüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

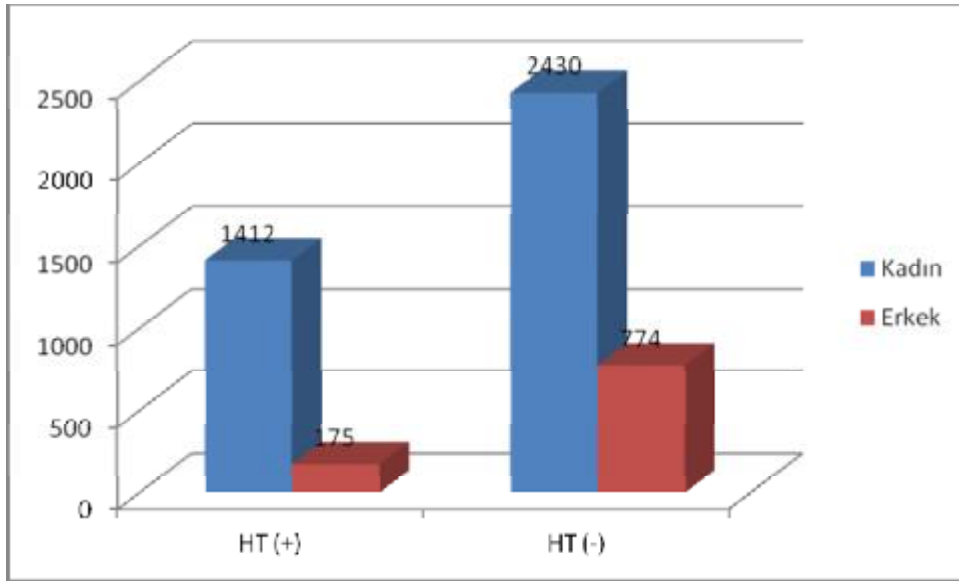
HT tanısı olan ve olmayan hastaların demografik verileri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo-8 HT tanısı alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

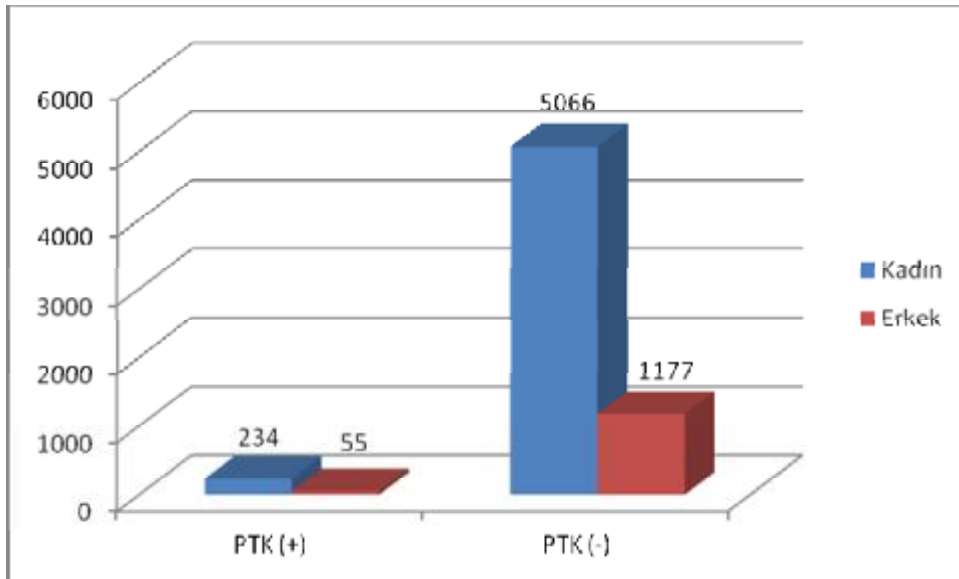
Değişkenler	HT var	HT yok	P
Cinsiyet, K/E	1412/175	2430/774	<0,001
Yaş, ortalama (yıl) $\pm$ SD	53 $\pm$ 13.5	56 $\pm$ 14.1	<0,001
sTSH, ortalama (μ IU/ml) $\pm$ SD	3.0 $\pm$ 12.3	1.4 $\pm$ 2.2	<0,001
Anti T, ortalama (IU/ml) $\pm$ SD	424 $\pm$ 774	21 $\pm$ 5	<0,001
Anti M ortalama (IU/ml) $\pm$ SD	368 $\pm$ 13	13 $\pm$ 26.6	<0,001
Max. nodül boyutu, ortalama (mm) $\pm$ SD	15.8 $\pm$ 7.8	17.8 $\pm$ 9.5	<0,001
Max. tiroid sağ lob boyutu, ortalama (mm) $\pm$ SD	48.8 $\pm$ 14.3	50.9 $\pm$ 14.6	<0,001
Max. tiroid sol lob boyutu, ortalama (mm) $\pm$ SD	46.3 $\pm$ 13.2	49 $\pm$ 14.0	<0,001

TİİAB yapılmış tüm hastalar dikkate alındığında ve biyopsi sonrası veya cerrahi sonrası papiller tiroid kanseri (PTK) tanısı olan hastalar tüm hastalar ile karşılaştırılarak analiz edildiğinde toplam 289 PTK hastasının %81’i (n:234) kadın, %19’u (n:55) erkekti. PTK kadınlarda daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,89$). PTK tanısı alanların yaş ortalaması 47,8, almayanların yaş ortalaması 55,0 idi. PTK tanısı alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında PTK tanısı alanlar istatistiksel anlamlı olarak daha gençtiler. ($p<0,001$)

Biyopsi yapılan tüm nodüllerin HT ile PTK sayıları ve cinsiyete göre dağılımları Şekil 2 ve Şekil 3’te özetlenmiştir.



Şekil 2: Biyopsi yapılan tüm nodüllerde HT tanısının cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3: Biyopsi yapılan tüm nodüllerde PTK tanısının cinsiyete göre dağılımı

Biyopsi yapıldıktan sonra biyopsi sonucu şüpheli, malign gelen, radyolojik görünüm özellikleri nedeniyle biyopsi sonucu her ne olursa olsun cerrahiye verilen, nodül büyüklüğünün 3 cm üzerinde olması nedeniyle cerrahiye giden ya da toksik MNG veya Graves nedeniyle cerrahiye verilen hastalar ele alındığında, tiroidektomiye giden toplam 972 nodülün %76,7'si kadınlara (n:746) ve %23,3'ü erkeklere ait nodüllerdi (n:226). Bu hastalar arasında nihai patolojik tanısı PTK olan 280 (%28,8) ve folliküler tiroid kanseri (FTK) olan 23 (%2,4) hasta mevcuttu. HT tiroidektomiye giden hastalar arasında %31,5 oranında görülmekteydi.

Tiroidektomiye giden 972 nodülün demografik verileri Tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo- 9 Tiroidektomiye giden 972 nodülün klinik ve demografik verileri

	n: 972
Yaş, ortalama (yıl) $\pm$ SD	51,4 $\pm$ 13,6
Cinsiyet, n (K/E) (%)	746/226 (%76,7/23,3)
İlk biyopsi öncesi nodül en büyük çapı, ortalama (mm) $\pm$ SD	21,4 $\pm$ 12,0
İlk biyopsi öncesi serum TSH düzeyi, ortalama (μUI/ml) $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 9,1
Hashimoto tiroiditi varlığı, n (%)	306 (%31,5)
Papiller tiroid kanseri varlığı, n (%)	280 (%28,8)

Tiroidektomiye giden ve patolojik sonucu PTK gelen ile gelmeyen hastalar kıyaslandığında PTK tanısı alanların %81,8'i kadındı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,019). PTK tanısı alan hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha gençtiler (p<0,001). Serum TSH ortalamaları PTK tanısı alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,021). Anti T ve anti M titre ortalamaları PTK tanısı alan grupta daha yüksekti ancak bu istatistiksel anlam kazanmamaktaydı (sırayla p: 0,331 ve 0,451). Biyopsi yapılan nodüllerin en büyük çapları, tiroid sağ ve sol loblarının en büyük boyutlarının ortalamaları PTK tanısı alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha küçüktü (p<0,001).

PTK tanısı alanlarda HT görülme oranı %48,2 iken, PTK tanısı almayan hastaların sadece %24,8'inde HT görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001).

Bunun tersi olarak da cerrahiye giden hastalar arasında HT olanların %43,9'unda PTK var iken, HT olmayanların %21,8'inde PTK mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

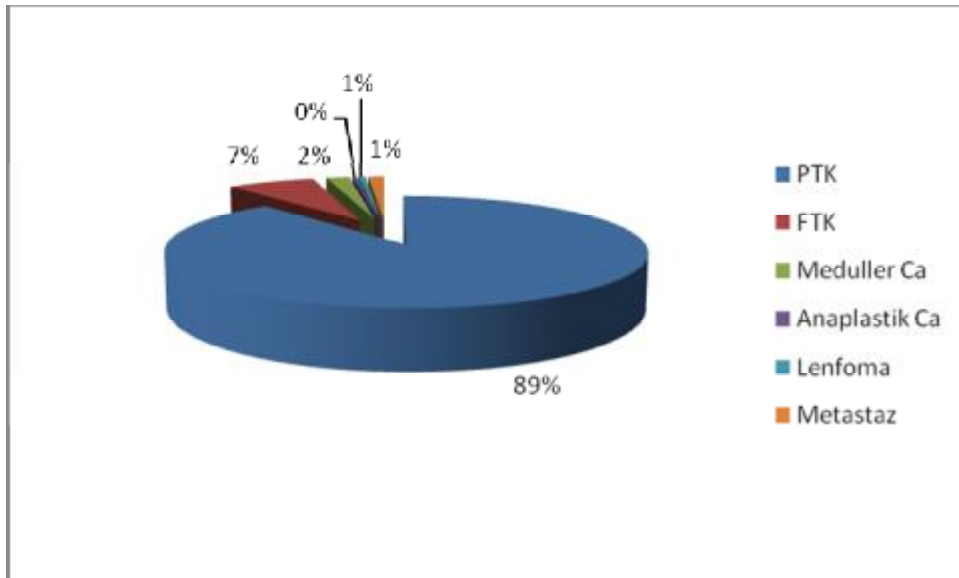
Tiroidektomiye giden nodüllerin patolojik sonucu PTK gelen ve gelmeyen hastaların klinik ve demografik verileri Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10 Tiroidektomiye giden nodüllerin patolojik sonucu PTK gelen ve gelmeyen hastaların klinik ve demografik verileri

Değişkenler	PTK var	PTK yok	P değeri
Cinsiyet, K/E	229/51	516/174	0,019
Yaş, ortalama (yıl) $\pm$ SD	47.8 $\pm$ 14.6	52.9 $\pm$ 12.9	<0,001
sTSH, ortalama (μ IU/ml) $\pm$ SD	3.7 $\pm$ 11.2	2.0 $\pm$ 8.1	0,021
Anti T, ortalama (IU/ml) $\pm$ SD	218 $\pm$ 517	173 $\pm$ 534	0,331
Anti M, ortalama (IU/ml) $\pm$ SD	143 $\pm$ 273	123 $\pm$ 305	0,451
Max. nodül boyutu, ortalama (mm) $\pm$ SD	17.9 $\pm$ 13.2	22 $\pm$ 11.2	<0,001
Max. tiroid sağ boyutu, ortalama (mm) $\pm$ SD	49.6 $\pm$ 13.3	55 $\pm$ 16.3	<0,001
Max. tiroid sol boyutu, ortalama (mm) $\pm$ SD	47.9 $\pm$ 13.2	53 $\pm$ 15.5	<0,001
HT sayısı, n (%)	135 (%48.2)	171 (%24.8)	<0,001

Tiroidektomiye giden ve patoloji sonucuna ulaşılabilen 970 hastanın %33'ünün (n:316) nihai patolojik sonucu malign idi. Cerrahi patoloji sonucu malign gelen hastalar arasında PTK %89 (n:280) oranında ilk sırada saptandı

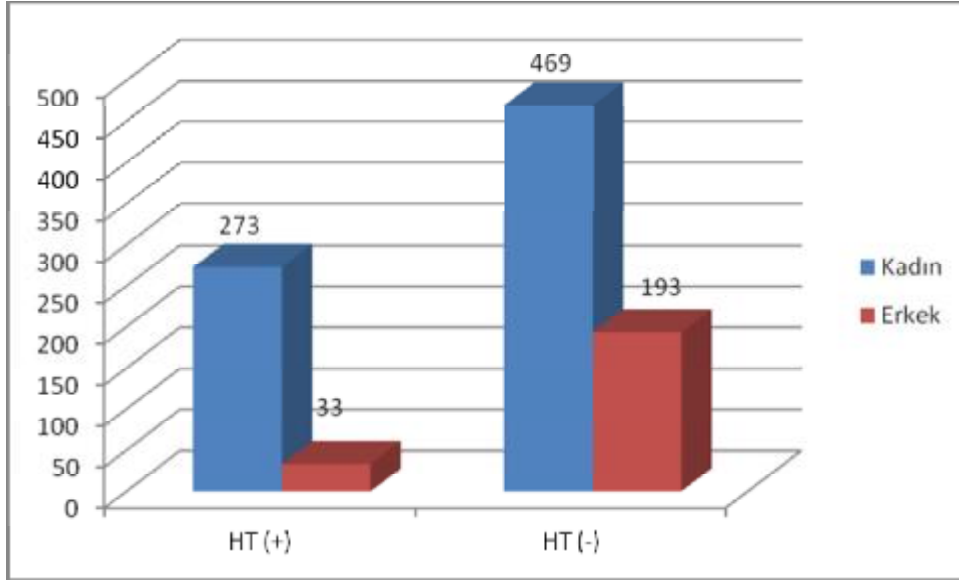
Cerrahiye giden 970 hasta arasında patolojik sonucu malign gelen hastaların tanı dağılımları Şekil-4'te özetlenmiştir.



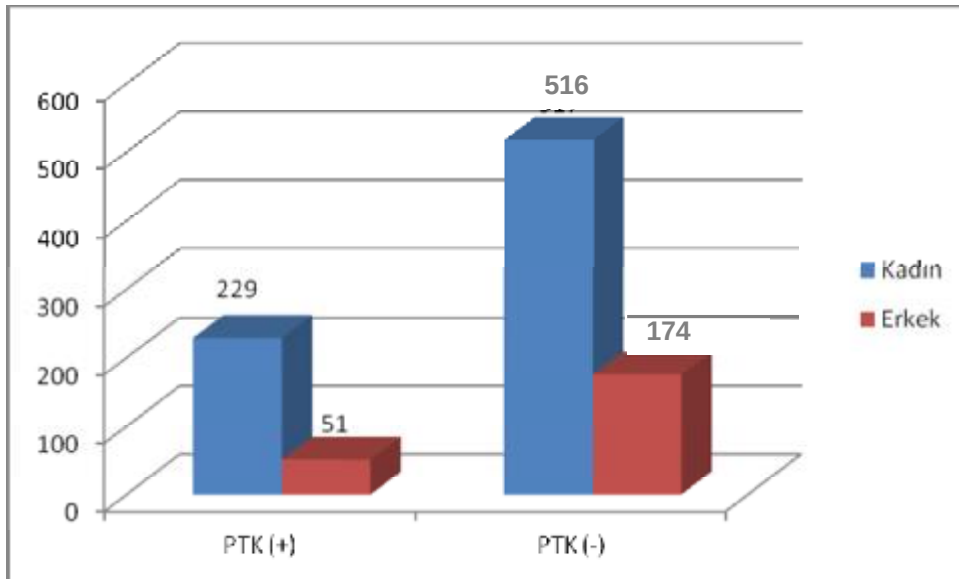
Şekil-4: Cerrahiye giden hastalar arasında patolojik sonucu malign gelen hastaların (n: 316) tanı dağılımları

Tiroidektomiye giden 970 hastada, toplam 306 HT hastasının %89,5'i (n:273) kadın, %10,5'i (n:33) erkekti. Tiroidektomiye giden 280 PTK hastasının 229'u (%81,8) kadın ve 51'i (%18,2) erkekti. PTK ve HT anlamlı olarak kadınlarda daha fazlaydı ($p<0,001$).

Tiroidektomiye giden hastaların HT ve PTK tanılarının cinsiyetlere göre dağılımları Şekil-5 ve Şekil 6'da özetlenmiştir.



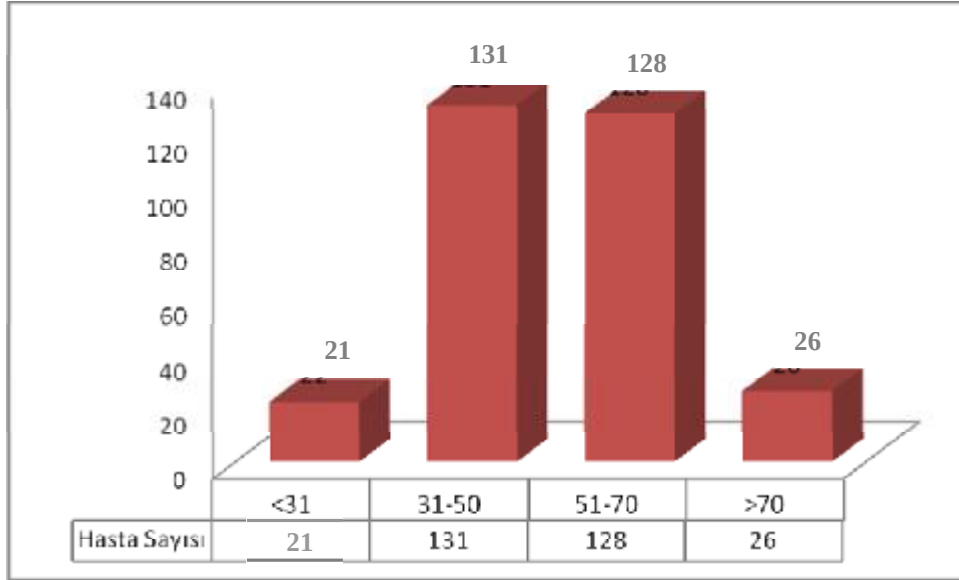
Şekil 5: Tiroidektomiye giden hastalarda HT tanısının cinsiyete göre dağılımı (n)



Şekil 6: Tiroidektomiye giden hastalarda PTK tanısının cinsiyete göre dağılımı (n)

Tiroidektomiye giden ve HT tanısı alan hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında HT varlığının en çok 31-50 yaş arasında olduğu ve bunu 51-70 yaş aralığının izlediği, 30 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalarda HT varlığının oranının düştüğü gözlemlendi.

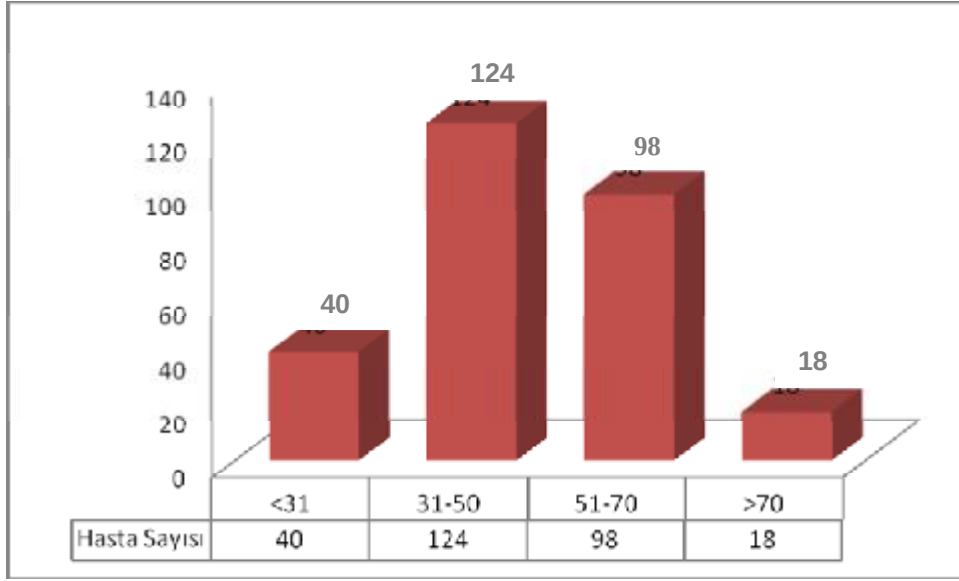
Tiroidektomiye giden ve HT tanısı alan hastaların yaş dağılımları Şekil-7’de özetlenmiştir.



Şekil-7: Tiroidektomiye giden ve HT tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımları (n)

Benzer şekilde tiroidektomiye giden ve PTK tanısı alan hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında en büyük yüzdenin 30-50 yaş aralığında olduğu, bunu 50-70 yaş aralığının izlediği, 30 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalarda PTK görülme oranının düştüğü gözlemlendi.

Tiroidektomiye giden ve PTK tanısı alan hastaların yaş dağılımları Şekil-8’de özetlenmiştir.



Şekil-8: Tiroidektomiye giden ve PTK tanısı alan hastaların yaş dağılımları (n)

Yapılan korelasyon analizinde PTK gelişiminde korelasyon gösteren faktörlere bakıldığında kadın cinsiyet ve HT varlığı ile birlikte, TSH'nin pozitif, yaştan ve nodülün negatif korelasyon gösterdiği saptandı.

Yapılan multivariate regresyon analizinde yaştan genç olmasının, HT varlığının ve nodül boyutunun küçük olmasının PTK üzerinde bağımsız değişken olduğu saptandı.

PTK olan grubun yaş ortalaması daha küçüktü, PTK gelişimi için negatif korelasyon göstermekte idi ($p<0.001$, $r:-0,164$) ve yaştan genç olması PTK'yı bağımsız olarak öngördüren değişkenlerden biriydi ($p<0.001$, %95 CI: 0,959-0,990) .

Benzer şekilde PTK olan grubun nodül boyutu daha küçüktü ve PTK gelişimi için negatif korelasyon göstermekte idi ($p:0.001$, $r:-0.228$). Nodül boyutunun küçük olması PTK'yı bağımsız olarak öngördüren değişkenlerden biriydi ($p<0.001$, %95 CI:0.936-0.977).

HT varlığı PTK ile korelasyon göstermekteydi ($p<0.001$, $r:0.228$) ve PTK için bir diğer bağımsız değişkendi ($p:0.002$, %95 CI:0.335-0.774).

Serum TSH'nin PTK ile pozitif korelasyonu mevcuttu ($p<0.001$, $r:0.209$), ancak yapılan multivariate regresyon analizinde PTK'yı öngördüren bağımsız değişkenlerden biri olarak saptanamadı ($p:0.662$, %95 CI: 0.976-1.039).

Benzer şekilde kadın cinsiyetin PTK ile korelasyonu mevcuttu ($p: 0.018$, $r: -0.018$), ancak PTK'yı bağımsız olarak öngördüren değişkenlerden biri değildi ($p:0.3$, %95 CI: 0.767-2.366) .

PTK gelişimine katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi, multivariate logistik regresyon analiz sonuçları Tablo-11’de özetlenmiştir.

Tablo-11 PTK gelişimine katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi, korelasyon ve multivariate logistik regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	Korelasyon Analizi		Multivariate Regresyon Analizi		
	P	r	P	B	%95 CI
Yaş	<0.001	-0.164	<0.001	0.974	0.959-0.990
Cinsiyet	0.018	-0.018	0.300	1.347	0.767-2.366
sTSH	<0.001	0.209	0.662	1.007	0.976-1.039
HT	<0.001	0.228	0.002	0.509	0.335-0.774
Nodül boyutu	<0.001	-0.228	<0.001	0.956	0.936-0.977

Tüm nodüllere bakıldığında ise HT varlığının PTK gelişimi için OR:3.47’lik bir risk artışı yarattığı saptandı (p <0.001, %95 CI: 2.73-4.40).

PTK’nin multifokal / multisentrik olma eğiliminde olduğu bilinmekle birlikte HT ile PTK’nin multifokal / multisentrik olma ihtimalini arttırdığı istatistiksel anlamlı olarak saptandı (p:0.002). HT varlığında PTK %68 oranında multifokal / multisentrik görülürken, eşlik eden HT yok iken PTK %48 oranında multifokal / multisentrik görülmekteydi (p:0.002). HT olan hastalarda PTK’nin birden fazla odakta aynı anda başlama eğiliminin fazla olduğu gösterildi.

TARTISMA

Hashimoto Tiroiditi (HT) ve tiroid kanserleri (TK) özellikle de papiller tiroid kanseri (PTK) arasındaki ilişki Dailey ve ark. tarafından 1955 yılında ilk tanımlandığından beri pek çok çalışmada irdelenmiştir. HT-PTK arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi [5, 6, 61, 65, 71-73], HT ile PTK arasında bir ilişki olmadığını, HT'nin PTK için predispozan bir faktör olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [70, 74].

Bu çalışmada Ocak 2004-Temmuz 2010 yılları arasında USG eşliğinde yapılmış olan tüm tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri (TİİAB) retrospektif olarak taranarak HT ve PTK arasındaki ilişki araştırıldı.

Biyopsi yapılmış tüm nodüller (7321 nodül) ele alındığında tiroid nodüllerinin (%80,6) kadınlarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Bu veri literatür ile benzerlik göstermekteydi[75, 76]. Coorough ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2002-2009 arasında yapılmış tüm TİİAB'leri 2002-2005 yılı ile 2005-2009 yılı arasında yapılanlar olarak iki gruba ayrılmış ve her iki grupta da kadınların istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmış (ilk grup için %74, ikinci grup için %77) [75]. Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kadın/erkek oranı 5.4/1 saptanmıştır [76]. Değerlendirmeye alınan hastaların yaş ortalaması 54,7 yaş idi. Coorough ve ark.'nın yaptığı çalışmada saptadıkları yaş ortalamalarına yakın düzeyde idi (ilk grup için 51 yaş, ikinci grup için 54 yaş) [75].

Yapılan ilk biyopsilerde 5869 nodülün (%82,3) patoloji sonucu benign, 350 nodülün (%4,9) kuşkulu, 57 nodülün (%0,8) malign, 856 nodülün (%12) patoloji tanı vermek için yetersiz olduğu saptandı. Benign nodül oranı literatürle benzerlik göstermekle birlikte bir miktar literatürde verilen oranlardan yüksek (%60-68) iken malign oranları literatürdeki malign (%4,0-7,6) oranlarından daha düşüktü [75, 76]. Coorough ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastalar 2002-2005 ve 2006-2009 yılları arasında biyopsi yapılan iki gruba bölünmüş ve ikinci grupta biyopsi yapılan nodül sayısının belirgin arttığı, benign oranlarının yükseldiği, kuşkulu ve malign oranlarının istatistiksel anlamlı olarak düştüğü saptanmış (sırayla benign %76,2, kuşkulu %0,6 ve malign % 4). Bizim çalışma grubumuzda özellikle TİİAB yapılan nodül sayısının arttığı 2005-2010 yılları arasındaki nodüllerin ağırlıklı olduğu düşünülürse ikinci grupta bizim çalışmamızdaki hasta grubunun benzerlik gösterdiği söylenebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda kuşkulu patoloji sonuçlarının literatürdeki kuşkulu oranlarından bir miktar yüksek olması bizde nihai patoloji sonucunun cerrahi patoloji sonucuna bırakılmasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde ve bizim çalışmamızda bu son dönemlerde benign nodül oranının artıyor olması, USG'nin ve USG eşliğinde TİİAB'nin rutin

pratiğimize daha fazla girmesiyle beraber USG ile %67'lere varan oranda tiroid insidentalomaları saptanması ve bu nodüllerden erken dönemde biyopsi yapılması nedeniyle benign nodül havuzunun büyümesinden kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmada yer alan toplam 1587 HT hastasının %89'u (n:1412) kadın, %11'inin (n:175) erkek idi. HT için kadın/erkek oranı 9:1 şeklinde saptandı. Bu oran literatürdeki kadın/erkek oranını 5-20:1 şeklinde veren bilgiyle benzerdi[4]. HT tanısı alan tüm hastalar arasında PTK görülme oranı %8 idi. Bu oran TİİAB yapılmış tüm hastalarda ise %0,4 idi. Nodüler HT olanlarda PTK görülme yüzdesi belirgin artmış görünmekteydi. Fiore ve ark.'nın yaptığı çalışmada da nodüler HT'li hastalarda PTK görülme oranı %8,6 saptanmıştı ve bu değer bizim çalışmamızdaki değere oldukça yakındı [72].

HT tanısı alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında HT anlamlı olarak kadınlarda daha sık görülmekteydi ($p<0,001$). HT olan hastaların yaş ortalaması 53, olmayanların yaş ortalaması 56 idi ve HT tanısı olan hastalar anlamlı olarak daha gençtiler ($p<0,001$). Bu yaş ortalamaları ve HT olan hastaların daha genç olması literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi. Repplinger ve ark.'nın yaptığı çalışmada HT olan hastaların yaş ortalamaları 46, olmayanların yaş ortalamaları 49 saptanmış ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı [5]. Benzer şekilde Mazokopakis ve ark.'nın yaptığı çalışmada da HT olan hastaların yaş ortalamaları 49 iken HT olmayan hastaların yaş ortalamaları 54 saptanmış ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştı [74]. Araştırmamızda HT olan hastaların istatistiksel olarak daha genç olduğu saptandı.

Serum TSH düzeyi, anti T(Tg) ve anti M (TPO) titreleri beklenildiği gibi HT olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Serum TSH düzeyleri Anıl ve ark.'nın yaptığı çalışmada da HT olan grupta (sTSH: 1,5 mIU/ml) HT olmayan gruba göre (sTSH:0,9 mIU/ml) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [70]. Bu durumun olasılıkla HT'nin iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en önemli sebebi olması ile ilişkili olduğu düşünüldü [4].

HT olan hastaların nodüllerinin en büyük çapı istatistiksel anlamlı olarak daha küçüktü ($p<0,001$). Tiroid bezi büyüklüklerine bakıldığında ise her iki tiroid lobu da HT olanlarda daha küçüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Hem nodül boyutunun hem de tiroid bezi boyutlarının daha küçük olması Repplinger ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde saptanmış ancak aradaki fark tiroid bezi boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı iken, nodül boyutlarında istatistiksel bir anlam saptanmamıştı [5].

TİİAB yapılmış tüm hastalar dikkate alındığında ve biyopsi sonrası veya cerrahi sonrası PTK tanısı olan hastalar tüm hastalar ile karşılaştırılarak analiz edildiğinde toplam 289

PTK hastasının %81'i (n:234) kadın, %19'u (n:55) erkekti. PTK kadınlarda daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,89).

Biyopsi sonucu şüpheli, malign gelen, radyolojik görünüm özellikleri nedeniyle biyopsi sonucu her ne olursa olsun cerrahiye verilen, nodül büyüklüğünün 3 cm üzerinde olması nedeniyle cerrahiye giden ya da toksik MNG veya Graves nedeniyle cerrahiye verilen hastalar ele alındığında tiroidektomiye giden toplam 972 nodülün %76,7'si kadınlara (n:746) ve %23,3'ü erkeklere ait nodüllerdi (n:226). Bu hastalar arasında nihai patolojik tanısı PTK olan 280 (%28,8) ve folliküler tiroid kanseri (FTK) olan 23 (%2,4) hasta mevcuttu. Cerrahi patolojik sonucu malign gelen 316 nodül arasında PTK %89 oranında ilk sıradaydı (n:280). Bu veri literatür ile benzerlik göstermekteydi. Shih ve ark.'nın yaptığı çalışmada da tiroidektomiye giden ve postoperatif tanısı kanser olan hastalar arasında %85,3 ile PTK ilk sıradaydı [77]. Tiroidektomiye giden ve patolojik sonucu PTK gelen ile gelmeyen hastalar kıyaslandığında PTK'sı tanısı alanların %81,8'i kadındı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,019). PTK için kadın/erkek oranı 4:1 saptandı ve bu oran literatür ile benzerlik göstermekteydi [4, 11]. Cipolla ve ark. tiroid kanseri nedeniyle cerrahiye giden 89 hastanın 68'nin kadın, 21'nin erkek olduğunu bildirmişlerdi [61]. Consorti ve ark.'nın yaptığı çalışmada da tiroidektomiye giden 404 hastanın 326'sı kadın ve 78'i erkekti [78].

Hem tüm TİİAB yapılmış hastalar hem de tiroidektomi yapılmış hastalar incelendiğinde PTK tanısı alan hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha gençler (p<0,001). Repplinger ve ark. yaptıkları çalışmada PTK tanısı alan hastaların yaş ortalamalarını 44, PTK olmayan hastaların yaş ortalamalarını 47 saptamışlar ancak arada istatistiksel bir fark saptayamamışlardı [5]. Bizim çalışmamızda PTK tanısı alan hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında PTK en fazla 31-50 yaş aralığında saptandı. Bu da PTK'nin beklenen yaş aralığına uymaktaydı [4, 11].

Bizim çalışmamızda serum TSH ortalamaları PTK tanısı alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,021). Bu veri literatürdeki Fiore ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerdi [72]. Oysa ki benzer bir çalışmada Kim ve ark. Koreli hastalarda PTK olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek sTSH değerleri elde edememişlerdi [73]. Bu durum TSH'nin bir büyüme faktörü olarak tiroid bezini büyüttüğü gibi tümör oluşumunu hızlandırdığını düşündürebilir. Fiore ve ark. da TSH'nin nodüler HT hastalarında PTK gelişiminde rol oynadığını hipotezini öne sürmüşler ve hipotiroidizmin PTK gelişiminde anahtar rol oynadığını iddia etmişlerdi. Buradan hareketle araştırmacılar nodüler HT hastalarına LT4 tedavisi vermişler ve nodüler HT hastalarında tiroid kanseri gelişme riskini düşürmüşlerdi [72]. Anti T ve anti M titre ortalamaları yaptığımız çalışmada PTK tanısı alan

grupta daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fiore ve ark. anti T ile PTK arasında zayıf bir birliktelik saptamışken, anti M ile PTK arasında bir birliktelik saptayamamışlardı [72]. Bu da çıkış amacımız olan inflamasyon şiddetli olduğu zaman, serbest oksijen radikallerinin DNA üzerinde yarattığı hasar nedeniyle, kanser gelişme riskinin daha fazla olabileceği hipotezimizi güçlendirebilmek için daha fazla veriye ihtiyacımız olduğunu göstermekteydi.

Araştırmamızda biyopsi yapılan nodüllerin en büyük çapları, tiroid sağ ve sol loblarının en büyük boyutlarının ortalamaları PTK tanısı alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha küçüktü ($p<0,001$). Repplinger ve ark.'nın yaptığı çalışmada en büyük nodül çapı bizim çalışmamıza benzer olarak PTK tanısı alan grupta daha küçüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi [5]. Ancak bu çalışmada guatr, PTK tanısı alan grupta PTK tanısı almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha az oranda saptanmıştı [5]. Bu durum kanser dışı nedenlerle operasyona giden hastaların, büyük tiroid bezinin yarattığı bası semptomları nedeniyle opere oluyor olmasından kaynaklanabilir. Yine Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada tiroidektomiye giden hastalar arasında, opere olup patoloji sonucu benign gelen hastalar ile kıyaslandığında PTK nedeniyle opere olan hastaların, nodül büyüklüklerinin istatistiksel anlamlı olarak daha küçük olduğunu saptanmıştı. Yazarlar büyük nodülü olan hastaların malignite korkusuyla opere oluyor olmasının bir bias yaratabileceğini iddia etmişlerdi [73].

Araştırmamızda PTK tanısı alanlarda HT görülme oranı %48,2 iken, PTK tanısı almayan hastaların sadece %24,8'inde HT görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Cipolla ve ark.'nın yaptığı çalışmada PTK tanısı alanların %26,7'sinde, guatr nedeniyle opere olanların %8,9'unda HT mevcuttu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [61]. Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada PTK tanısı alanların %29,9'unda HT var iken, PTK olmayanlarda ise bu oran %9,6 saptanmıştı [73]. Gül ve ark.'nın yaptığı çalışmaya nodüler guatr nedeniyle opere olan hastalar alınmış, TK tanısı alan hastalarda HT prevalansı %21,8, TK tanısı almayanlarda ise HT prevalansı %11,9 saptanmış ve aradaki bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştu ($p:0,001$) [71]. Bizim yaptığımız çalışmada PTK tanısı alan hastaların %48,2'sinde HT saptandı. Bu orandaki yükseklik bizim yaptığımız çalışmaya özellikle nodüler HT hastalarının alınmasından kaynaklanıyor olabilir.

Başka bir açıdan bakıldığında ise yaptığımız araştırmada, cerrahiye giden hastalar arasında HT olanların %43,9'unda PTK var iken, HT olmayanların %21,8'inde PTK mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Bu veriler literatürdeki çoğu çalışmadaki oranlardan daha yüksekti [5, 61, 73]. Repplinger ve ark.'nın yaptığı çalışmada

tiroidektomiye giden hastalar arasında HT olanların %29'unda PTK tanısı mevcuttu [5]. Cipolla ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde cerrahiye giden hastalar arasında HT olanların %27,6'sında PTK saptanmıştı [61]. Gül ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahiye verilen nodüler guatr hastaları arasında HT olanlarda, TK prevelansı %45,7, HT olmayanlarda ise TK prevelansı %29 saptanmış ve aradaki bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştu ($p:0,001$) [71]. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlara benzerdi.

Literatürdeki çalışmalarda PTK özellikle nodüler HT hastalarında saptanmıştı. Cipolla ve ark.'nın yaptığı çalışmada 19 nodüler HT hastasının 11'inde (%57,9) PTK mevcuttu [61]. Bizdeki çalışmaya alınan HT'li hastaların büyük bir çoğunluğu nodüler HT idi. Bizdeki yüksek oranların nodüler HT hastalarının analize alınmasıyla bu nedenle ilgisi olabilir.

Bizim çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde kadın cinsiyet ve HT varlığı ile birlikte, TSH'nin pozitif, yaşı ve nodül büyüklüğünün negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Yapılan multivariate logistik regresyon analizinde yaşı genç olmasının, HT varlığının ve nodül boyutunun küçük olmasının PTK üzerinde bağımsız değişken olduğu saptandı. Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde HT varlığının ve düşük nodül çapının PTK için bağımsız değişken olduğu saptanmıştı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada erkek cinsiyet bir diğer bağımsız değişkendi [73]. Bizim araştırmamızda ise yaşı genç olmasının PTK gelişimi için bağımsız bir değişken olduğu saptandı.

Çalışmamızda tüm nodüllere bakıldığında ise HT varlığının PTK gelişimi için OD:3,47'lik bir risk artışı yarattığını saptadık (%95 CI: 2,73-4,40). Singh ve ark. yaptıkları meta-analizde, HT'nin PTK için 2,77'lik bir risk artışı yarattığını saptamışlardı. Aynı çalışmada TK tanısı alan hasta grubunda diğer TK ile kıyaslandığında, PTK'nde HT 1,9 kat daha fazla görülmekteydi [79]. Consorti ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise nodüler HT'nin PTK için 1,6 katlık bir risk artışı yarattığını saptamışlardı [78].

PTK'nin multifokal / multisentrik olma eğiliminde olduğu bilinmekle birlikte yaptığımız çalışmada HT ile PTK'nin multifokal / multisentrik olma ihtimalini arttırdığı istatistiksel anlamlı olarak saptadık ($p:0,002$). Yaptığımız çalışmada HT varlığında PTK %68 oranında multifokal / multisentrik görülürken, eşlik eden HT yok iken PTK %48 oranında multifokal / multisentrik görülmekteydi ($p:0,002$). Consorti ve ark.'nın yaptığı çalışmada PTK ile birlikte HT olan hastalarda %56 oranında bir multisentrite mevcutken, bu oran HT olmayan PTK grubunda ise %26 bulunmuş ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı ($p:0,013$) [78].

Kim ve ark. ise yaptıkları çalışmada istatistiksel anlamlı olarak HT'nin PTK'nde multifokalite ile ilişkili olduğunu saptamışlar [73]. Bu çalışmada HT olmayan grupta multifokal PTK %36 oranında saptanmışken, HT olan grupta multifokal PTK %44 oranında saptanmıştı ($p<0,05$).

Bütün bu veriler HT ve PTK arasındaki bu ilişkinin moleküler olabileceği yönündeki şüpheleri arttırmış ve bunun sonucunda 1999 yılında Wirtschafter ve ark. duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle, HT'li hastaların %95'inde RET/PTC1 ve RET/PTC3 onkogenlerinin messenger RNA (mRNA) ekspresyonunu saptamışlar. Buradan hareketle yazarlar tüm HT'li hastaların PTK için histopatolojik kanıt olmasa da moleküler genetik bir kanıtı sahip olduklarını belirtmişler [66]. Ancak bu çalışma, yöntemi nedeniyle, yüksek yanlış pozitif sonuçlar alınabileceği şeklinde eleştirilmiştir [80]. Nikiforova ve ark. standart sensitif PCR kullanılarak HT ve HT zemininde oluşmuş PTK'nde RET/PTC genetik yeniden düzenlenmesi saptayamamışlar [81].

Bilindiği gibi RET/PTC1 ve RET/PTC3 en sık saptanan genetik yeniden düzenlenme tipleridir. Her ikisi de kromozom 10'un uzun kolunun intrakromozomal inversiyonunu içerirler. Bu genetik yeniden düzenlenme yakın komşuluğunda bulunan RET geni birlikte sağlıklı bir tiroid hücresi içinde bir füzyon yaratmaktadır. Bu füzyon RET geninin tirozin kinaz parçasının aktivasyonuna ve MAPK yolağına sinyal gönderilmesine neden olmaktadır. RET/PTC aktivasyonunun sağlıklı tiroid folliküler hücreleri için onkogenik olduğuna inanılmaktadır çünkü in vitro olarak transgenik farelerde bu şekilde tiroid tümörlerinin oluştuğu gösterilmiştir [80].

RET/PTC yetişkin sporadik papiller karsinomlarının %20-40'ında saptanmaktadır. Bu oran çocuklarda ve radyasyona maruz kalanlarda çok daha yüksektir [80]. Bu genetik yeniden düzenlenmenin PTK için spesifik olduğu düşünülmektedir çünkü yapılan kromozomal analizler sonucunda bu genetik yeniden düzenlenmeye diğer tiroid kanserlerinde rastlanmamıştır [80]. Sadece bir çalışmada RT-PCR kullanılarak 8 anaplastik tiroid kanserinden 7'sinde RET/PTC genetik yeniden düzenlenmesine rastlanılmıştır [67]. Ancak bu çalışmada da anaplastik tiroid kanserlerinin papiller tiroid kanserinden dönüştüğü saptanmıştır. Bu nedenle RET/PTC'nin PTK için bir tümör virölans markerı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [67].

Arif ve ark. her iki hastalığın da benzer immünohistokimyasal, morfolojik ve RET/PTC genetik yeniden düzenlenmesi ile benzer moleküler profile sahip olduklarını belirtmişlerdir [67].

Unger ve ark. hem PTK hücrelerinde hem de HT hücrelerinde p63 ekspresyonunu saptamışlardır [68].

P63 proteinleri ve p53 proteinleri kodlayan genler humolog genlerdir. P53 gibi p63 geninin kodladığı protein de bir N-terminal asidik transkripsiyon-aktif edici bölge, ortada DNA bağlayan bölge ve oligomerizasyondan sorumlu bir karboksi terminal bölge içerir. Genin 3' ucunun farklı şekilde eklenmesiyle p63 proteininin alfa, beta ve gamma izotopları oluşturulur. Buna ilaveten, p63 geninin intron 3'ünde lokalize bir alternatif promotor bölge de vardır. Bu promotor bölgenin transkripsiyonunun başlaması kesik bir p63 mRNA'sı meydana getirir ve bu şekilde kodlanmış bir p63 proteini N-terminal transkripsiyon-aktif edici bölgeyi içermez. Bu şekilde eksik kodlanmış bir p63 proteini halen p53'ün bağlandığı bölgelere bağlanabilmektedir. Ancak bu kesik proteinler p53'ün yarışmalı inhibitörü gibi davranırlar ve p53 geninin apoptozu tetikleyen ya da bölünmeyi engelleyen fonksiyonunu inhibe ederler. P63 squamöz differansiasyonu düzenler. Buradan hareketle Unger ve ark. squamöz metaplazik değişikliklerle seyreden PTK'nde p63 ekspresyonunu araştırmışlar [68]. Normal tiroid bezi ve nodüler guatr p63 negatif bulunmuş. 10 folliküler adenomun 1'inde p63 nadir pozitifmiş. 33 PTK'nin 27'sinde p63 pozitif saptanmış (%81,8). HT'li ancak eşlik eden neoplazi olmayan 13 spesmenin 9'unda fokal ancak güçlü boyanma saptanmış. Ancak aksine Graves'li spesmenlerde boyanma izlenmemiş. PTK ile beraber HT'nin olduğu 17 vakanın 15'inde (%88,2) p63 pozitif saptanmış. Eşlik eden HT'nin olmadığı 16 PTK hastasının 12'sinde (%75) p63 pozitifmiş. Eşlik eden PTK'nin olmadığı HT vakalarında ise p63 pozitif boyanma %69,2 oranında saptanmış. Toplamda, eşlik eden neoplazi olsun olmasın, 33 HT'li vakanın spesmeninin 26'sında (%78,8) p63 pozitif boyanma saptanmış [68]. Bu araştırmada p63 geni ile HT ve PTK arasındaki ilişki gösterilmiştir.

HT ile PTK arasındaki bir diğer patobiyolojik köprü embriyonel kalıntı hücrelerinde p63 pozitif saptanması olabilir. Bir diğer çalışmada da Burstein ve ark. her iki hastalığın da pluripotent p63 pozitif kök hücre kalıntılarından başladığını göstermişler [69].

Yaptığımız çalışmada da bu moleküler çalışmaları destekleyecek şekilde HT'nin PTK için bağımsız bir değişken olduğunu saptandı. HT varlığı ile birlikte nodül boyutunun küçük olması ve yaşı genç olması diğer bağımsız değişkenlerdi. Yapılan multivariate logistik regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak saptanamasa da kadın cinsiyet ve TSH'nin yüksek olması PTK ile korelasyon gösteren diğer faktörlerdi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda en sık görülen otoimmün tiroid hastalığı olan HT'nin PTK kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyduk. HT ayrıca PTK'nin multifokal/multisentrik olma ihtimalini de arttırmaktaydı. Bu risk özellikle nodüler HT hastalarında artmaktaydı. Bu nedenle HT özellikle de nodüler HT hastalarının PTK açısından yakın izlenmesi ve gerektiğinde TİİAB ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

HT ile PTK arasında patobiyolojik mekanizmaları henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. Bu konuda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mortensen, J.D., L.B. Woolner, and W.A. Bennett, *Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands*. J Clin Endocrinol Metab, 1955. **15**(10): p. 1270-80.
2. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-214.
3. Hegedus, L., *Clinical practice. The thyroid nodule*. N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1764-71.
4. Jameson, J.N., De Groot, J.L. , *Endocrinology*. 6th ed, ed. J.N. Jameson, De Groot L.J. Vol. 2. 2010, Philadelphia: Elsevier.
5. Repplinger, D., et al., *Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?* J Surg Res, 2008. **150**(1): p. 49-52.
6. Dailey, M.E., S. Lindsay, and R. Skahen, *Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland*. AMA Arch Surg, 1955. **70**(2): p. 291-7.
7. Vander, J.B., E.A. Gaston, and T.R. Dawber, *The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy*. Ann Intern Med, 1968. **69**(3): p. 537-40.
8. Knudsen, N., et al., *Risk factors for goiter and thyroid nodules*. Thyroid, 2002. **12**(10): p. 879-88.
9. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 901-11.
10. Laurberg, P., et al., *The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(2): p. 219-28.
11. Ozata, M., *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. 2 ed. Tiroiditler, Nodüler guatr, Tiroid kanserleri, ed. M. Ozata. 2011, Istanbul: Istanbul Tıp Kitabevi. 165-176.
12. Erdogan, M.F., et al., *Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas?* J Endocrinol Invest, 2003. **26**(2): p. 128-31.
13. Boelaert, K., et al., *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4295-301.
14. Wienke, J.R., et al., *Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy*. J Ultrasound Med, 2003. **22**(10): p. 1027-31.

15. Taki, S., et al., *Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer*. Clin Imaging, 2004. **28**(5): p. 368-71.
16. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 1941-6.
17. Rago, T., et al., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 2917-22.
18. Are, C., et al., *FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 239-47.
19. Chen, Y.K., et al., *Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects*. Anticancer Res, 2005. **25**(2B): p. 1421-6.
20. Choi, J.Y., et al., *Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization*. J Nucl Med, 2006. **47**(4): p. 609-15.
21. Alonso, O., et al., *Thyroid imaging with Tc-99m MIBI in patients with solitary cold single nodules on pertechnetate imaging*. Clin Nucl Med, 1996. **21**(5): p. 363-7.
22. Hurtado-Lopez, L.M., et al., *Combined use of fine-needle aspiration biopsy, MIBI scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(9): p. 1273-9.
23. Kresnik, E., et al., *Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area*. J Nucl Med, 1997. **38**(1): p. 62-5.
24. Layfield, L.J., et al., *Thyroid aspiration cytology: current status*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(2): p. 99-110.
25. Gharib, H., J.R. Goellner, and D.A. Johnson, *Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies*. Clin Lab Med, 1993. **13**(3): p. 699-709.
26. Eedes, C.R. and H.H. Wang, *Cost-effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations*. Am J Clin Pathol, 2004. **121**(1): p. 64-9.
27. Ahmed, M., et al., *Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland*. ANZ J Surg, 2008. **78**(3): p. 139-43.
28. Zhang, Y.W., et al., *Older age and larger tumor size predict malignancy in hurthle cell neoplasms of the thyroid*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(10): p. 2842-6.

29. Grant, C.S., et al., *Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses*. Surgery, 1989. **106**(6): p. 980-5; discussion 985-6.
30. Ylagan, L.R., T. Farkas, and L.P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases*. Thyroid, 2004. **14**(1): p. 35-41.
31. Meko, J.B. and J.A. Norton, *Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration*. Surgery, 1995. **118**(6): p. 996-1003; discussion 1003-4.
32. Danese, D., et al., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Thyroid, 1998. **8**(1): p. 15-21.
33. Gudmundsson, J., et al., *Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations*. Nat Genet, 2009. **41**(4): p. 460-4.
34. Matsuse, M., et al., *The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population*. J Med Genet, 2011. **48**(9): p. 645-8.
35. Kloos, R.T., et al., *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association*. Thyroid, 2009. **19**(6): p. 565-612.
36. Hashimoto, H., *Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa)*. Arch Klin Chir 1912: p. 97-219.
37. Rose, N.R. and E. Witebsky, *Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts*. J Immunol, 1956. **76**(6): p. 417-27.
38. Campbell, P.N., et al., *Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre)*. Lancet, 1956. **271**(6947): p. 820-1.
39. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, *Thyroiditis*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2646-55.
40. Vanderpump, M.P.J., *Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text*. 9 ed. The epidemiology of thyroid disease, ed. L.E. Braverman, Utiger, R.D. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 398-406.
41. Lazarus, J.H., *Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and clinical Text*. 9 ed. Sporadic and Postpartum thyroiditis, ed. L.E. Braverman, Utiger, R.D. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 524-535.
42. Nossal, G.J. and B.L. Pike, *Evidence for the clonal abortion theory of B-lymphocyte tolerance*. 1975. J Immunol, 2007. **179**(9): p. 5619-32.

43. Volpe, R. and M. Iitaka, *Evidence for an antigen-specific defect in suppressor T-lymphocytes in autoimmune thyroid disease*. Exp Clin Endocrinol, 1991. **97**(2-3): p. 133-8.
44. Bottazzo, G.F., et al., *Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity*. Lancet, 1983. **2**(8359): p. 1115-9.
45. Krassas, G.E. and W. Wiersinga, *Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(6): p. 777-80.
46. Rose, N.R., R. Bonita, and C.L. Burek, *Iodine: an environmental trigger of thyroiditis*. Autoimmun Rev, 2002. **1**(1-2): p. 97-103.
47. Camargo, R.Y., et al., *Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(3): p. 293-9.
48. Tanda, M.L., et al., *Thyroid autoimmunity and environment*. Horm Metab Res, 2009. **41**(6): p. 436-42.
49. Martino, E., et al., *The effects of amiodarone on the thyroid*. Endocr Rev, 2001. **22**(2): p. 240-54.
50. Lazarus, J.H., *The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone*. Thyroid, 1998. **8**(10): p. 909-13.
51. Sharma, R.B., Burek, C.L., Cihakova, D., *Autoimmune Diseases in Endocrinology*. Environmental factors in autoimmune endocrinopathies, ed. A.P. Weetman. 2008, Totowa: Humana Press. 35-75.
52. Chen, F., et al., *Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease*. Medicine (Baltimore), 2005. **84**(2): p. 98-106.
53. Hoekman, K., et al., *Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF*. Lancet, 1991. **338**(8766): p. 541-2.
54. Ehemann, C.R., P. Garbe, and R.M. Tuttle, *Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation*. Thyroid, 2003. **13**(5): p. 453-64.
55. Mori, K., et al., *Intrathyroidal persistence of human parvovirus B19 DNA in a patient with Hashimoto's thyroiditis*. J Infect, 2007. **55**(2): p. e29-31.
56. Thomas, D., et al., *Detection of herpes virus DNA in post-operative thyroid tissue specimens of patients with autoimmune thyroid disease*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008. **116**(1): p. 35-9.

57. Jacobson, E.M. and Y. Tomer, *The genetic basis of thyroid autoimmunity*. *Thyroid*, 2007. **17**(10): p. 949-61.
58. Lin, W.Y., et al., *Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan*. *J Clin Lab Anal*, 2006. **20**(3): p. 109-12.
59. Stefanic, M., et al., *Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population*. *Int J Immunogenet*, 2008. **35**(2): p. 125-31.
60. Potlukova, E., et al., *Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease*. *Clin Exp Immunol*, 2008. **153**(1): p. 96-101.
61. Cipolla, C., et al., *Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma*. *Am Surg*, 2005. **71**(10): p. 874-8.
62. Larson, S.D., et al., *Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway*. *J Am Coll Surg*, 2007. **204**(5): p. 764-73; discussion 773-5.
63. Kang, D.Y., et al., *High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population*. *Thyroid*, 2007. **17**(11): p. 1031-8.
64. Rhoden, K.J., et al., *RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(6): p. 2414-23.
65. Segal, K., et al., *Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland*. *Int Surg*, 1985. **70**(3): p. 205-9.
66. Wirtschafter, A., et al., *Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis*. *Laryngoscope*, 1997. **107**(1): p. 95-100.
67. Arif, S., A. Blanes, and S.J. Diaz-Cano, *Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma*. *Histopathology*, 2002. **41**(4): p. 357-62.
68. Unger, P., et al., *Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link?* *Hum Pathol*, 2003. **34**(8): p. 764-9.

69. Burstein, D.E., et al., *Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and hashimoto's thyroiditis: A stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis*. Hum Pathol, 2004. **35**(4): p. 465-73.
70. Anil, C., S. Goksel, and A. Gursoy, *Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study*. Thyroid, 2010. **20**(6): p. 601-6.
71. Gul, K., et al., *The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules*. Thyroid, 2010. **20**(8): p. 873-8.
72. Fiore, E., et al., *Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine*. Endocr Relat Cancer, 2011. **18**(4): p. 429-37.
73. Kim, K.W., et al., *Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis*. Head Neck, 2010. **33**(5): p. 691-5.
74. Mazokopakis, E.E., et al., *Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study*. Hormones (Athens). 2010. **9**(4): p. 312-7.
75. Coorough, N., et al., *Fine needle aspiration of the thyroid: a contemporary experience of 3981 cases*. J Surg Res. 2011. **170**(1): p. 48-51.
76. Yang, J., et al., *Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations*. Cancer, 2007. **111**(5): p. 306-15.
77. Shih, M.L., et al., *Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers*. Thyroid, 2008. **18**(7): p. 729-34.
78. Consorti, F., et al., *Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis*. Eur Surg Res. 2010. **45**(3-4): p. 333-7.
79. Singh, B., et al., *Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome*. Surgery, 1999. **126**(6): p. 1070-6; discussion 1076-7.
80. Nikiforov, Y.E., *RET/PTC Rearrangement--a link between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer...or not*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2040-2.
81. Nikiforova, M.N., et al., *Prevalence of RET/PTC rearrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas*. Int J Surg Pathol, 2002. **10**(1): p. 15-22.