

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

OTOİMMÜN TİROİDİTLERİN TİROİD MALİGNİTELERİYLE
OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SELMA FAZLIÇ

İZMİR-2017

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

OTOİMMÜN TİROİDİTLERİN TİROİD MALİGNİTELERİYLE
OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SELMA FAZLİÇ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BARIŞ AKINCI

İZMİR-2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	1
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları	9
2.1.1. Anatomi ve Histoloji.....	9
2.1.2. Tiroid Fizyopatolojisi.....	9
2.2. Tiroiditlere Genel Bakış.....	15
2.2.1. Tiroiditlerin Tanımı	15
2.2.2. Ağrılı Tiroiditler	15
2.2.3. Ağrısız Tiroiditler	17
2.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	20
2.3.1. Genel Tanımı	20
2.3.2. Kronik Otoimmün Tiroidit, Hashimoto Tiroiditi	20
2.3.3. Graves Hastalığı	22
2.3.4. Otoimmün Tiroid Hastalığına Eğilim Yaratıcı Genler	24
2.3.5. Otoimmün Tiroid Hastalığına Eğilim Yaratıcı Faktörler	24
2.4. Tiroid Nodüllerinin Tedavisinde Tanısal Yaklaşım	25
2.4.1. Tiroid Nodülleri Tanımı	25
2.4.2. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi	25
2.4.3. Ultrasonografik Kriterlere Göre İİABX Endikasyonları.....	29
2.4.4. Bethesda Klasifikasyonuna Göre Tiroid Nodülleri İçin Tanısal Kriterler	31
2.4.5. İİABX Sonucuna Göre Nodüllerin İzlemi.....	32
2.4.6. Moleküler Belirteçler	35
2.4.7. Multipl Nodüllerin Takibi	36
2.4.8. Tiroid Dışı Kanseller	36
2.5. Tiroid Kanselleri	36
2.5.1. Genel Tanımı	36

2.5.2. Patogenez ve Genetik Temel	37
2.5.3. İyi Diferansiye Tiroid Kanserler	39
2.5.4. İyi Diferansiye Tiroid Kanserleri Tedavisi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	45
4. BULGULAR	46
4.1. Hasta Sonuçlarına Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi	49
4.3. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit Durumuna Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi	61
4.4. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Olma Durumlarının Hasta Ve Hastalık Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi	63
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ.....	91
7. LİTERATÜRLER.....	92

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, değerli fikirleri ile çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Barış AKINCI'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek aldığım değerli hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş ÖNEN'e çok teşekkür ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yakın destek ve ilgilerini gördüğüm tüm saygıdeğer hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Uzun ve yorucu çalışma periyodları süresince pozitif motivasyonu, desteklerini, sevgilerini ve şefkatlerini hiç eksik etmeyen sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Selma FAZLİÇ

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ağrılı ve Ağrısız Tiroiditlerin Sınıflaması	19
Tablo 2. Otoimmün Hastalıklarıyla İlişkili Olan Genler	24
Tablo 3. Ultrasondaki Bulgulara Göre Tiroid Kanserinin Görülme Riski	28
Tablo 4. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Sonuçlarına Göre Tiroid Kanseri Riski ve İİABX Endikasyon Kılavuzu.....	30
Tablo 5. Bethesda Sınıflamasına Göre Tiroid Kanserinin Görülme Riski	31
Tablo 6. Benign ve Malign Nodüllerin Ayırımı.....	35
Tablo 7. Ölçümlerinin Betimsel istatistikleri	46
Tablo 8. Hastaların Özellikleri 1	47
Tablo 9. Hastaların Özellikleri 2	48
Tablo 10. Hasta Sonuçlarına Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi.....	49
Tablo 11. Sonuç ve Cinsiyet	51
Tablo 12. Sonuç ve TFT	52
Tablo 13. Sonuç ve MNG	53
Tablo 14. Sonuç ve Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit	54
Tablo 15. Sonuç ve Sınır Özellikleri	55
Tablo 16. Sonuç ve Nodul Ekojenitesi	56
Tablo 17. Sonuç ve Malign Kalsifikasyon.....	57
Tablo 18. Sonuç ve Benign Kalsifikasyon.....	58
Tablo 19. Sonuç ve Nodul Pür Kist.....	59
Tablo 20. Sonuç ve İç Yapıda Kist.....	60
Tablo 21. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit Durumuna Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi	61
Tablo 22. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Cinsiyet	63
Tablo 23. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve TFT	64
Tablo 24. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve MNG	65
Tablo 25. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Dominant Nodul Yeri	66
Tablo 26. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sınır Özellikleri	67
Tablo 27. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Ekojenitesi	68
Tablo 28. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Malign Kalsifikasyon.....	69
Tablo 29. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Benign Kalsifikasyon.....	70
Tablo 30. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Pür Kist.....	71
Tablo 31. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve İç Yapıda Kist.....	72
Tablo 32. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sonuç	73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Tiroid Hormonlarının Üretiminin Düzenlenmesi.....	10
Şekil 2.Tiroid Hormonlarının Sentezi	11
Şekil 3.Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Metabolizması	12
Şekil 4.Tiroid Nodülü Olan Hastanın Değerlendirilmesi	27
Şekil 5.İİABX Sonucuna Göre Nodüllerin İzlemi	32
Şekil 6.Hasta Sonuçlarına Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi	50
Şekil 7.Sonuç ve Cinsiyet.....	51
Şekil 8.Sonuç ve TFT	52
Şekil 9.Sonuç ve MNG	53
Şekil 10.Sonuç ve Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit.....	54
Şekil 11.Sonuç ve Sınır Özellikleri.....	55
Şekil 12.Sonuç ve Nodul Ekojenitesi.....	56
Şekil 13.Sonuç ve Malign Kalsifikasyon	57
Şekil 14.Sonuç ve Benign Kalsifikasyon	58
Şekil 15.Sonuç ve Nodul Pür Kist	59
Şekil 16.Sonuç ve İç Yapıda Kist	60
Şekil 17.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit Durumuna Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi.....	62
Şekil 18.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Cinsiyet.....	63
Şekil 19.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve TFT.....	64
Şekil 20.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve MNG	65
Şekil 21.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Dominant Nodul Yeri	66
Şekil 22.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sınır Özellikleri.....	67
Şekil 23.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Ekojenitesi.....	68
Şekil 24.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Malign Kalsifikasyon	69
Şekil 25.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Benign Kalsifikasyon	70
Şekil 26.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Pur Kist	71
Şekil 27.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve İç Yapıda Kist	72
Şekil 28.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sonuç.....	73

KISALTMALAR

ACUS	:Atyp.Cells of Und.Sign.(Önemi Belirsiz Atipik Hüc.Lezyon)
Anti-TG	:Anti Tiroglobulin
Anti-TPO	:Anti Tiroid Peroksidaz
ATC	:Anaplastik Tiroid Kanseri
AUS	:Atyp.of Und.Significance (Önemi Belirsiz Atipi)
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CTLA-4	:Sitotoksik T Lenfosit ile İlişkili Protein
CTNNB1	:Katenin Beta 1 Geni
DİT	:Diiyodotirozin
DM	:Diabetes Mellitus
ESH	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCRL3	:Fc ReseptörLike 3
FLUS	:Foll.Lesion of Und.Sign. (Önemi Belirsiz Foll. Lezyon)
FNAB	:Fine Needle Aspiration Biyopsi (İİABX)
fT3	:free (serbest) Triiodotironin
fT4	:free (serbest) Tiroksin/Tetraiyodotironin
FTC	:Foliküler Tiroid Kanseri
Gs alfa	:G Stimulan alfa subuniti
HLA	:Human Lökosit Antijen
HT	:Hashimoto Tiroiditi
İ131	:Radyoaktif İodin
İFN-Alfa	:İnterferon Alfa
İİABX	:İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İL2RA	:İnterloklin 2 Reseptör Alfa
İL-6	:İnterloklin
MAPK	:Mitojen Aktive Protein Kinaz

MEN	:Multiple Endokrin Neoplazi
MİT	:Monoiyodotirozin
MR	:Manyetik Rezonans
mRNA	:Messenger (mesajcı) RNA
Na-K ATPaz	:Sodyum-Potasyum ATPaz
NHANES	:National Health and Nutrition Examination Survey
NİH	:National Cancer Institute
NİS	:Sodyum İyot Transporteri
NSAİİ	:Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PET-CT	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PPAR gama	:Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gama
PTK/PTC	:Papiller Tiroid Kanseri
PTPN	:Protein Tirozin Fosfataz
RhTSH	:Rekombinant İnsan Tiroid Stimülan (uyarıcı) Hormon
rT3	:Reverse (ters) Triiodotironin
SEER	:Surveillance Epidemiology and End Results Program
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	:Statistical Package For Social Sciences
TBG	:Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	:Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
TFT	:Tiroid Fonksiyon Testi
TR	:Tiroid Hormon Nükleer Reseptörü
TRH	:Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	:Tiroid Stimülan (uyarıcı) Hormon
TSH-R	:Tiroid Stimülan (uyarıcı) Hormon Reseptörü
TTR	:Transtiretin

ÖZET

Otoimmün Tiroiditlerin Tiroid Maligniteleriyle Olan İlişkilerinin Araştırılması

Dr. Selma FAZLİÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340

İnciraltı/İZMİR

drselmafazlic85@gmail.com

Giriş ve Amaç: Tiroid Kanseri özellikle de Papiller Tiroid Kanseri en sık görülen endokrin bezi kanseri olup bütün kanserler içinde yaklaşık %1-2 oranında görülmektedir. Bu çalışmada Otoimmün Tiroiditin Tiroid Maligniteleriyle ilişkisi olup olmadığı araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma 01.01.2014-01.01.2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi/İzmir, Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nde tiroid İİABX yapılan 966 hastanın retrospektif olarak klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri incelemeleri yapılmıştır. Otoimmün Tiroid ve tiroid biyopsisi veya tiroidektomi cerrahi patoloji sonucu benign/malign olan sonuçlar FT4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, MNG varlığı, dominant nodülün çapı, ekojenitesi, sınır özellikleri, kalsifikasyon, içinde kist yapısı varlığı, cinsiyet, yaş ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tiroid ince iğne biyopsisi yapılan 966 hastadan 764'ü kadın (%79.1), 202'si erkek (%20.9), yaşları en az 18 en fazla 89, ortalama yaş $52,16 \pm (12,91)$ olduğu, hastaların % 89'nun benign ve % 11'nin malign olduğu hesaplanmıştır. Hastaların % 71'nin eşlik eden otoimmün tiroidinin olmadığı, % 29'nun eşlik eden otoimmün tiroidinin olduğu tespit edilmiştir. Malign olan hastaların TSH ölçümlerinin ($t=-2,00, p=0,04$), nodül çap ölçümlerinin ($t=-3,07, p=0,01$), malign

olan hastaların benign hastalara göre daha genç yaşta oldukları tespit edilmiştir ($t=-5.32, p=0.01$), malign hastaların tespit edilen nodüllerindeki malign kalsifikasyon oranı benign hastalarinkine göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=9.76, p=0.01$).

Otoimmün Tiroiditi hastaların TSH ($t= -5.17, p=0.01$), ATG ($t= -7.14, p=0.01$) ve ATPO ($t= -18.88, p=0.01$) ölçümlerinin ve daha çok kadın cinsiyetinde ($X^2=11.40, p=0.01$) ve hipotiroidi oldukları, dominant nodüllerinin pür kist olduğu ($X^2=6.20, p=0.01$) ve içyapıda kist olduğu saptanmıştır ($X^2=13.10, p=0.01$). Benign veya malign sonucu olan hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroiditi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=1.23, p=0.31$).

Sonuç: Malign olan hastaların serum TSH seviyesinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğu, tiroid nodül çapının daha fazla olduğu, benign hastalara göre daha genç yaşta oldukları, tiroid otoimmünitesinin kadınlarda, dominant nodülü pür kist olan ve iç yapıda kist olan hastalarda daha fazla olduğu görülmüş, çalışmamıza göre Otoimmün Tiroiditi ve Tiroid Kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış.

Anahtar Sözcükler: Tiroid Nodülleri, Tiroid Kanseri, Otoimmün Tiroiditler

SUMMARY

Researching the Association Between Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Malignancies

Dr. Selma FAZLİÇ

Dokuz Eylul University Hospital Department of Internal Medicine

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

35340 İnciralti/İZMİR

drselmafazlic85@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancers especially Papillary Thyroid Cancer are the most common endocrine cancer and is seen in rate 1-2% of total cancers. In this study comparing the association between Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Malignancies was intended.

Methods: In this study 966 patient were researched by examining of imaging, clinic and laboratory data since January 2014 until January 2016 in the Endocrinology and Metabolism Clinic in the Dokuz Eylul University Hospital in İzmir. Autoimmune Thyroid diseases results and thyroid biopsy or thyroidectomy surgical pathology's benign/malign results were compared with fT4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, MNG, dominant nodule diameter, echogenicity, border features, calcifications, presence of cyst, sex and age.

Results: From the total 966 patient whose thyroid biopsy was made, 764 patient was female (79.1%) and 202 patient was male (20.9%). Patients' minimum age was 18, maximum age was 89, average age was $52.16 \pm (12.91)$, 89% of total patient was benign and 11% was malign. 71% of total patient didn't have Autoimmune Thyroiditis and 29% patient had Autoimmune Thyroiditis. The patients with thyroid malignancy had higher TSH values ($t=-2.00$, $p=0.04$) and bigger dominant nodule ($t=-3.07$, $p=0.01$), they were younger ($t=-5.32$, $p=0.01$), they have had more malignant

calcifications in their nodules ($\chi^2=9.76$, $p=0.01$) according to benign patients. The patients who had Autoimmune Thyroiditis have higher measurement of TSH ($t= -5.17$, $p=0.01$), ATG ($t= -7.14$, $p=0.01$) and ATPO ($t= -18.88$, $p=0.01$), they were mostly female patients ($\chi^2=11.40$, $p=0.01$) and they were hypothyroid. The number of patients with Autoimmune Thyroiditis had fine cysts in their nodules ($\chi^2=6.20$, $p=0.01$) and they had internal structure cysts in the dominant nodules ($\chi^2=13.10$, $p=0.01$). It was detected that the patients with benign or malign thyroid disease and Autoimmune Thyroiditis were in the similar rate ($\chi^2=1.23$, $p=0.31$).

Conclusion: The patients who had thyroid malignity had much higher measurement of TSH, bigger thyroid nodule in diameter, they were younger and had more malignant calcifications according to the benign and other patients. The number of female patients with Autoimmune Thyroiditis who had fine cysts with internal structure in their dominant nodules was much more than the other patients. As the matter of our research it was detected that there was no association between Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Cancers.

Key Words: Thyroid Nodules, Thyroid Cancers, Autoimmune Thyroiditis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri, Endokrinoloji, Nükleer Tıp, Cerrahi, Radyoloji, Radyoterapi, İç hastalıkları ve Patoloji gibi farklı Tıp alanlarını ilgilendiren ve en sık rastlanan önemli endokrin hastalıklardandır.

Tiroid Kanserleri tiroid dokusunun epitelyel ve non-epitelyel kısımlarından gelişir. Bu tümörlerin %90'ı folliküler hücrelerden köken alırken, geri kalanı kalsitonin üreten C hücreleri veya diğer hücre tiplerinden kaynaklanmıştır.

Tiroid foliküler epitelinde Papiller, Foliküler ve Anaplastik kanserler köken alır. Tiroidin diğer kanserleri Medüller, Primer Lenfoma, Sarkom ve diğer organlardan tiroide (örneğin akciğer kanseri, meme kanseri gibi) metastaz yapan kanserlerdir. Papiller ve Foliküler Tiroid Kanserleri daha iyi seyirlidir ve bu nedenle diferansiye kanserler olarak tanımlanırlar. Medüller ve Anaplastik Tiroid Kanserleri daha kötü tedavi yanıtları ve klinik seyirleri nedeniyle non diferansiye kanserler olarak adlandırılırlar. Anaplastik Tiroid Kanserleri tüm kanserlerin en agresif olanı olup, çoğu olguda survi 1 yıldan azdır, ancak ender görülür. Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin bezi kanseri olup bütün kanserler içinde yaklaşık %1-2 oranında görülmekte ve özellikle kadınlarda artış göstermektedir.

Tiroid kanserlerinin nedenleri olarak genetik yatkınlık, özellikle çocukluk döneminde baş-boyuna radyoterapinin uygulanması, yaygın iyonize radyasyona maruz kalınması (nükleer kaza, atom bombası gibi). En önemli prognostik faktörler yaş, cinsiyet, uzak metastaz, histolojik tip, tümörün çapı, lenf bezi metastazı ve ekstratiroidal invazyondur.

Papiller Tiroid Kanserinin %70' inde RET, TRK, BRAF, RAS gibi genetik mutasyonlar izlendiği halde bunlar aynı tümörde eş zamanlı olarak görülmez. Bu mutasyonların ortak bir özelliği hepsinin mitojen-aktif edici protein kinaz yolağı ile ilgili olmalarıdır. Ras mutasyonları Papiller Tiroid Kanserinin Folliküler varyantında ender görülür. Folliküler Tiroid Kanserindeki PAX8-PPAR gama translokasyonları, RAS, CTNNB1 ve p53 mutasyonları gibi genetik değişimler kötü diferansiye ve anaplastik (farklılaşmamış) tiroid kanserlerinin gelişimi ve progresyonunda da etkili olmuştur. RET mutasyonu hem ailevi hem sporadik medüller tiroid kanserinden sorumlu tutulmuştur.

Otoimmün Tiroiditler, en fazla Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfosittik Tiroidit) ve Graves hastalığı (Toksik Diffüz Guatr) olmak üzere Sessiz veya Ağrısız Tiroidit ve Atrofik Otoimmün Hipotiroidizm de bu grubun içine dahil edilmektedir.. Tiroid Peroksidaz, Tiroglobulin (TG) ve Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptörüne karşı gelişen antikorlar Otoimmün Tiroid hastalıklarının temel belirleyici özelliklerdir.

Birçok uluslararası çalışmalara göre Otoimmün Tiroiditlerin tiroid kanserleriyle olan ilişkisi konusunda halen net görüşler ortaya koyulmamıştır, fakat bazı çalışmalara göre tiroid kanseri teşhisini almış Hashimoto'lu hastalarda Hashimoto hastalığının olması hastalığın prognozu bakımından koruyucu etki sağladığı bulunmuştur.

Otoimmün antikorları pozitif veya Otoimmün Tiroid hastalığı olan hastaların gelecekte oluşabilecek tiroid kanseri erken teşhisi ve hastalık prognozu bakımından araştırmadan elde edilecek sonuçlar, hastaların ve aile fertlerinin yakından takibini gerektirebilmektedir.

Araştırma, tiroid malignitesi teşhisi konulmuş olan hastaların tedavi rejimleri ve takipleri konusunda önemli bilgiler sağlayabilmektedir.

Bu çalışmamızda Otoimmün Tiroid hastalığının ve tiroid ince iğne biyopsi patolojisi veya tiroidektomi cerrahi patoloji sonucu benign/malign olan sonuçlarının fT4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, MNG varlığı, dominant nodül çapı, ekojenitesi, sınır özellikleri, kalsifikasyon ve içinde kist yapısı varlığı, cinsiyet, yaş gibi bağımsız değişkenlerle karşılaştırılması ve böylece Otoimmün Tiroiditin tiroid maligniteleriyle ilişkisi olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır.

Otoimmün Tiroiditlerin, Tiroid Kanserleriyle olan ilişkisi ile ilgili olarak yayınlanan uluslararası makaleler ve araştırmalar sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

Hashimoto Tiroiditinin Papiller Tiroid Kanseri ve Primer Tiroid Lenfoma ile ilişkisi olması nedeniyle nodüllerin büyümesi söz konusu olduğunda tiroid iyabx yapılması gerekmektedir [1].

Maligniteler ve Otoimmün Tiroid hastalıkları halen tartışılan bir konudur, fakat yeni araştırmalar uzun süreli Hashimoto hastalığında Papiller Tiroid Kanseri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tirotropin, tiroid büyüme faktörü olduğu bilindiği gibi, nodüler

tiroid guatrılı hastalarda antiperoksidaz ve antitiroglobulin miktarları da tiroid maligniteleri ile olan ilişkisi de araştırılmaktadır [2].

Hashimoto Tiroiditi (HT) ve Papiller Tiroid Kanseri (PTK) birçok yazar tarafından incelenmiştir ve aralarında anlamlı bağlantı olduğu çeşitli yazılarda belirtilmiştir. PTK ile HT birlikteliğinde, PTK açısından daha iyi prognostik sonuçlar, düşük tekrarlama oranı ve daha az agresif bir tümör davranışı bildirilmiştir. Total tiroidektomi, HT zemininde gelişen PTK için uygun bir cerrahi yöntemdir. Santral bölge lenf nodu yayılımı oranı düşük olduğu gösterilmiş.. Bu nedenle koruyucu boyun diseksiyonu yapılması yerine, total tiroidektomi sonrası lenf nodu tutulumu uygun yöntemlerle izlenebilmekte, gerekirse boyun diseksiyonu uygulanabilmektedir [3].

Papiller Tiroid Karsinomalı hastalardaki ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgular Hashimoto Tiroiditi varlığında etkilenmemiş, ayrıca Hashimoto Tiroiditi ve aynı zamanda da Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların Hashimoto Tiroiditi olmayan hastalara göre histopatolojik sonuçların daha az agresif seyrettiği gösterilmiştir. Papiller Tiroid Kanseri olan hastalar ile Hashimoto Tiroiditi olan hastaların tiroid ultrason sonuçları karşılaştırıldığında kapsül ve vasküler invazyon, ekstratiroidal tutulum açısından benzer sonuçlar elde edilmekle beraber Papiller Tiroid Kanseri olan ve Hashimoto Tiroiditi olmayan hastalardaki makrokalsifikasyonun, lenf nodu metastazının daha fazla olduğu ve Hashimoto Tiroiditli hastalardaki tümör boyutunun daha küçük olduğu görülmüş. Çalışmada Papiller Tiroid mikrokarsinomalı ve Hashimoto'lu hastalardaki kapsül invazyonunun, ekstratiroidal tutulumun ve lenf nodu metastazının Hashimoto Tiroiditi olmayana göre daha az olduğu sonucuna varılmıştır [4].

Anti-TPO antikorlarının 1300 IU/ml üzerinde olması Hashimoto Tiroiditi olan multifokal Papiller Tiroid Kanseri hastalarda total tiroidektominin yapılması gerekliliği açısından güvenilir bir gösterge olduğu gösterilmiştir [5].

Bazı çalışmalarda Otoimmün Tiroiditin Tiroid Kanseriyle olan ilişkisi netleştirilmemiştir. Her iki hastalığın histopatolojik olarak benzer özellikte olmasına rağmen Otoimmün Tiroiditin tiroid malignitesine risk oluşturması konusunda hala net bir görüş bulunmamıştır. Birçok çalışma tiroid kanserlerinin, tiroglobuline karşı antikorların ve otoimmün tiroiditlerin histolojisi ile benzerliğini göstermiştir. Her iki hastalık benzer risk özelliklerini taşımaktadır: kadınlarda, boyuna radyoterapi alan

hastalarda ve moleküler genetik bağlantısı nedeniyle daha fazla görülmektedir. Differansiye Tiroid Kanseri olanlarda Otoimmün Tiroiditin olması olumlu prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar bu tür hastalarda tümörün invaziv formunun, infiltre lenfatik nodlarının ve hastalık nükslerinin daha az olduğunu göstermiştir [6].

Papiller Tiroid Kanseri ve Multifokal Papiller Tiroid Kanseri olan hastalarda Hashimoto Tiroiditin de olması santral lenf nodu metastazları daha az görüldüğü için Hashimoto Tiroiditin bu yönden koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir [7].



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1. Anatomi ve Histoloji

Tiroid, boynun önünde, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. İstmus, krikoid kıkırdağının altında, tiroid kıkırdağının üstü ile jugulumun ortasındadır; loblar ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte ortalama 10-20 gramdır [8].

Tiroid bezi, embriyoda dil kökünden doğan tiroglossal kanaldan kaynaklanır. Piramidal lob tiroglossal kanalın artığıdır [8]. Gland, foramen caecum olarak bilinen dil kökünden gelişir. Buradan doğan kanal aşağı doğru ilerleyerek tiroid glandını oluşturur. Tiroglossal kanaldan, ergenlik çağında mukus dolu tiroglossal kistler oluşabilir [8,9].

Tiroid glandının kanı iki çift arterden sağlanır. Üst tiroid arterleri, arteria carotis communis lerden veya a.carotis externadan, alt tiroid arterleri arteria subclaviadan kaynaklanır. Tiroidin ven kanı üst, alt ve yan tiroid venaları aracılığı ile vena jugularis interna ve vena subclavia ya taşınır. Tiroidin innervasyonu ise servikal gangliyonlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur.

Histolojik olarak, tiroid bezi folliküllerden (acinus) oluşmuştur. Folikül duvarı tek sıra folikül epitel hücreleri ile döşelidir. Folikül lümenindeki kolloid, tiroid follikül hücreleri tarafından salgılanan tiroglobulinin deposudur ve tiroid hormonu ihtiyacını karşılamaktadır. T3 ve T4 biyosentezi tiroglobulin içerisinde gerçekleşmektedir; daha sonra hücre içerisinde hidrolize tabi olmakta ve salınmaktadır. Follikül epitel hücreleri arasında ve interstisyumda, vücudun kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonini salgılayan parafoliküler C hücreleri mevcuttur [10,11].

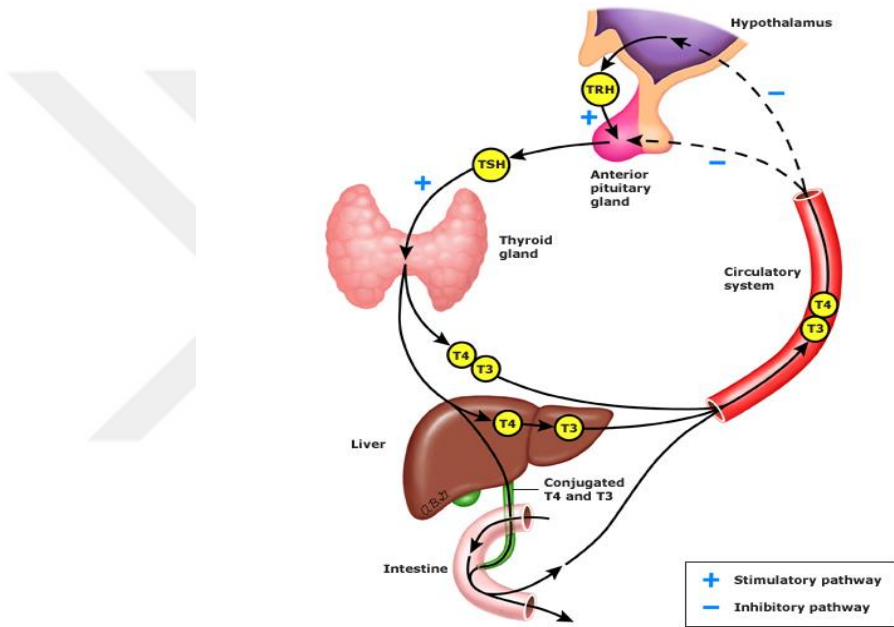
2.1.2. Tiroid Fiziopatolojisi

2.1.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormon salgılanmasının ilk basamağını hipotalamustan salgılanıp, direkt olarak hipofizdeki tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan hücreleri uyaran tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) oluşturmaktadır [12]. TRH, TSH' yı uyarıp T3 ve

T4'ün üretimini ve tiroid bezinden salgılanmasını sağlamakta, T3 ve T4 da TSH üretimini baskıladığı gibi, direk ve dolaylı yol ile TRH'ın salgılanmasını da baskılamaktadır. Karaciğerde ve diğer birçok organda T4 monodeiodinasyonu yolu ile T4 T3'e dönüşmekte, T3 ve T4' ün bir kısmı karaciğerde glukoronid ve sülfat ile konjuge olmakta, safraya salgılanmakta ve bir kısmı bağırsaklarda hidrolize olmaktadır. Bağırsaklarda oluşturulan T3 ve T4' ün bir kısmı emilmektedir. Herhangi bir yolda ilaç etkileşimi oluşmaktadır (Şekil 1) [13].

Şekil 1. Tiroid Hormonlarının Üretimini Düzenlenmesi

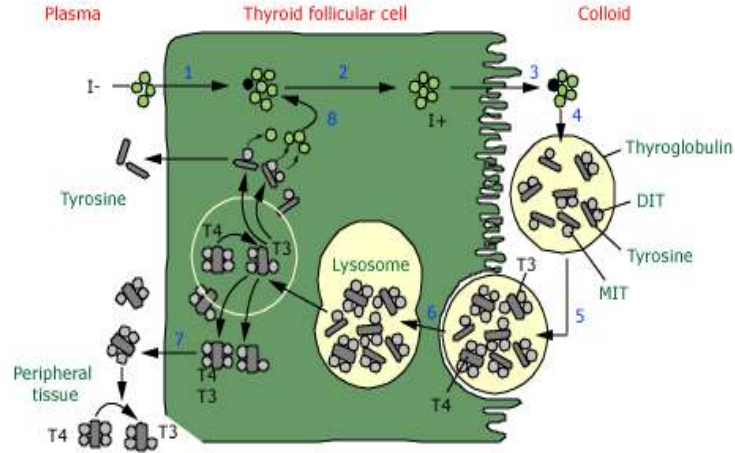


Douglas S Ross, M.-Thyroid hormone synthesis and physiology. *Up to Date*. (2016).

TSH sentez ve sekresyonunu esas kontrol eden tiroid hormonları ve TRH olmakla birlikte, bazı hormonlar ve ilaçların da TSH üzerine etkileri vardır. (TSH) tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine (TSH-R) bağlanarak tiroid fonksiyonunu kontrol etmektedir [14]. Normal tiroid fonksiyonu için; hücre içine yeterli miktarda iyot girişi, normal iyot metabolizması ve tiroglobulinin normal sentezi gerekmektedir. Tiroglobulin bütün tiroid hormonlarının öncüsü olan makromoleküler glikoprotein molekülüdür [15]. Tiroid hormon sentezi

için günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır. İyodun başlıca kaynağı diyetir [16,17] .

Şekil 2.Tiroid Hormonlarının Sentezi



Modified from: Scientific American Medicine, Scientific American, New York, 1995.

UpToDate®

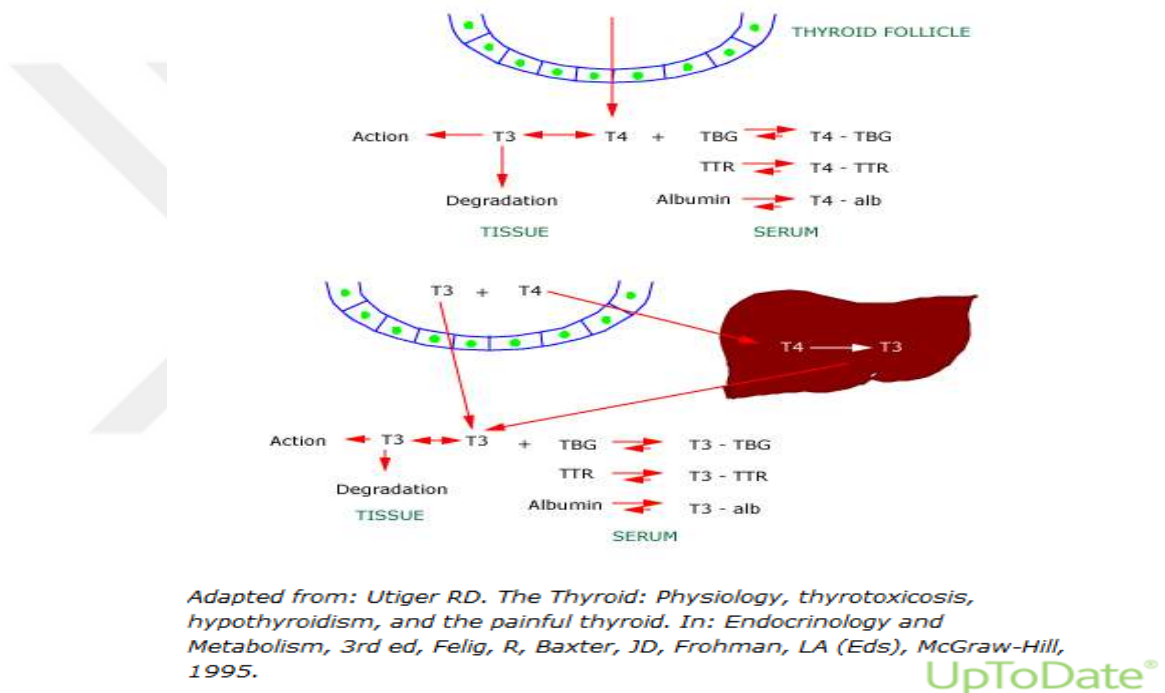
1) İyot, tiroid folliküler hücrelerine alınmakta, 2) Hücrelerin apeksine iyot difüzyonu gerçekleşmekte, 3) İyot kolloide taşınmakta, 4) İnorganik iyot iyodine okside olduktan sonra kolloidin tiroglobulin molleküllerinin içinde iyot tirozin rezidüsü ile birleşmekte, 5) iki DİT molekülü tetraiyodotironin', i (T4)'ü oluşturur ya da MİT ve DİT T3'ü oluşturmakta, 6) Folliküler hücrelerine kolloideki tiroglobulin endositoz yolu ile alınmakta, lizozom ve proteoliz yolu ile tiroglobulin füzyonu gerçekleşmekte ve T4, T3, DİT ve MİT serbest kalmakta, 7) T3 ve T4 dolaşıma salınmakta ve 8) Tirozin'i bırakmak üzere DİT ve MİT' in deiodinasyonu gerçekleşmektedir. Tiroid bezinde ve periferik dokularda T3 aynı zamanda T4'ün monodeiodinasyonu sonucunda oluşmaktadır (Şekil 2), [19].

2.1.2.2. Hormonların Taşınması

T4 ve T3 dolaşıma salındıktan sonra başlıca üç plazma proteinine bağlanarak taşınmaktadır [15] . Serumdaki T4'ün %99.95'i ve T3'ün %99.5'i birkaç serum proteinine bağlıdır: Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), Transtiretin (TTR, eskiden tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) olarak adını taşıyordu), albumin ve lipoproteinler. T4'ün %75'i TBG'ye bağlı, %10'u TTR'ye bağlı, %12'si albümine

bağlı ve %3'ü lipoproteinlere bağlıdır, serumdaki T4' ün %0.02'si serbest formdadır. T3'ün %80'i TBG' ye bağlı, %5'i TTR'ye bağlı, %15'i lipoproteinlere ve albumin'e bağlıdır. T3' ün %0.5'i kadar serumda serbest formdadır. Serumda T3 ve T4'ün neredeyse tümü bağlı formda olduğu için, bağlayıcı proteinlerin özellikle de TBG'in miktarındaki değişiklikler, serumda toplam T3 ve T4'ün miktarı üzerinde etkisi vardır [20]. T3'ün TBG'e bağlanması T4'e göre 10-20 kat daha zayıftır; bu T3'ün etkisinin hızlı başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklamaktadır [15]. (Şekil 3)

Şekil 3. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Metabolizması



2.1.2.3. Hormonların Etkileri

Tiroid hormonları esas olarak etkisini hücre nükleusunda bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri ise, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşebilmektedir. Dört adet tiroid hormon nükleer reseptörü (TR) tarif edilmiştir [14]. Bunlar TR α (α 1, α 2) ve TR β (β 1, β 2) izoformlarıdır.

2.1.2.4. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır [18]. İyot, tiroid folliküler hücrelerine kimyasal ve elektriksel gradiyenti ile taşınmaktadır. İyodun taşınması enerji bağımlı, oksidatif metabolizmayı da

gerektiren sodyum taşınmasına bağlıdır. Sodyum-iyot transporterı (NIS), tiroidin folliküler hücrelerinin bazolateral membranına yerleşmiş bir intrinsek transmembran proteinidir. Aynı mekanizma ile tiroide taşınan ve iyot taşınmasında kompetitif inhibitörleri olan perklorat ve perteknetat iyonları da mevcuttur [21]. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik yanıt verir; başlangıçta artmakta, daha sonra azalmaktadır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimine bağlıdır. Farmakolojik dozlarda iyot kullanılmasının en önemli klinik etkisi hormon salgılanmasını azaltmasıdır. İyodun bu etkisinden ciddi tirotoksikozun tedavisinde faydalanılmaktadır.

2.1.2.5. Hormon Metabolizması

Normal bir insanda T4 yapımının tamamı tiroid bezinden sağlanmaktadır ve ortalama günlük 100 µg'dır. T3'ün günlük yapımı ise ortalama 30 µg'dır. Günlük yapımın yaklaşık % 80'i T4'ün periferik dokularda 5'monodeiyodinasyonu ile meydana gelmektedir. Tiroid bezi dışında üretilen T3'ün %65'i Tip II 5'deiyodinaz ile ve T3'ün %35'i Tip I 5'deiyodinaz enzimi ile üretilmektedir. T3'ün % 20'lik bölümü ise doğrudan tiroidden salgılanmaktadır. Deiyodinasyon yolu T4 ve T3 yıkımının % 70'inden sorumludur [18]. Günlük yapılan T4'ün yaklaşık % 30'u T3'e dönüşmektedir. T3'ün metabolik etkinliği T4'den üç kat daha fazladır ve T4'ün etkisi dönüştüğü T3 aracılığıyla olmaktadır [22]. T4'ün T3'e dönüşümü 5'deiyodinaz enzimi aracılığı ile olmaktadır. Üç tip 5'deiyodinaz enzimi vardır [23]. Tip I 5'deiyodinaz enzimi karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kası gibi kaslarda bulunmaktadır. Tip II 5'deiyodinaz enzimi beyin ve hipofizde bulunmaktadır. Fonksiyonu merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 düzeyini sabit tutmaktadır. Propiltiourasilden etkilenmez, fakat dolaşımdaki T4'e hassastır. Tip III 5'deiyodinaz enzimi ise plasenta ve merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır. Fonksiyonu T4'ü inaktif rT3'e, T3'ü de inaktif olan 3,3'diiodotironine çevirerek fetus ve beyni T4'deki değişikliklere karşı korumasıdır.

T4 ve T3 metabolizmasındaki ikinci derecede önemli yol, karaciğerde glukuronat ve sulfat ile konjugasyonudur. T4 ve T3'ün yaklaşık % 20'i ise alanin yan

zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo- ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olmaktadır.

2.1.2.6. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri

- **Kalorijenik Etki:** Tiroid hormonları Na-K ATPaz enzimi üzerinden oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmaktadırlar.
- **Kardiyovasküler Etkiler:** Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artmakta, hipotiroidi de ise azalmaktadır.
- **Sempatik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkiler:** Beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmakta ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirmektedirler [24]. Bazı deneysel modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde ve tüm kalp preparatlarında beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu belirtilmiştir [25].
- **Pulmoner Etkiler:** Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlamaktalar, ağır hipotiroidide mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşabilmektedir.
- **Gastrointestinal Etkiler:** Gastrointestinal sistemin motilitesini arttırmaktadırlar.
- **Hematopoetik Etkiler:** Tiroid hormon seviyesinin artması sonucu artan oksijen ihtiyacını karşılamak için 2-3 difosfoglisarat miktarı da artmakta ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşmaktadır.
- **Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri:** Kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertroidide osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilmektedir.
- **Nöromusküler etkiler:** Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırsa da, hipertroidide protein turn-over'ı artar ve kas dokusunda kayıp olmaktadır. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemdeki eksikliği mental retardasyona yol açar. Erişkindeki eksikliği hareketlerde yavaşlama, fazlalığı ise hiperaktiviteye sebep olmaktadır.
- **Lipit ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri:** Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glikoz Emilimini arttırmaktadırlar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artmakta, lipolizde de artış olmaktadır [26].

2.2. Tiroiditlere Genel Bakış

2.2.1. Tiroiditlerin Tanımı

Tiroidit terimi tiroid enflamasyonu özelliği olan bir hastalık grubunu içermektedir. Tiroiditler, akut şiddetli ağrılı tiroid hastalığı (örneğin: subakut tiroidit ve enfeksiyöz tiroidit) ve klinik olarak enflamasyonu olmayan tiroid disfonksiyonu veya guatr özelliğinde olan tiroid hastalığı (örneğin: ağrısız tiroidit ve fibröz-riedel tiroidit) olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) [27,28].

2.2.2. Ağrılı Tiroiditler

Ağrılı tiroiditlerin içinde subakut, enfeksiyöz, travmatik ve radyasyona bağlı oluşan tiroiditler yer almaktadır. Ağrılı Hashimoto Tiroiditi çok nadirdir ve bazı durumlarda cerrahi yolla tedavi edilmektedir [28].

2.2.2.1. Subakut Tiroidit

Hipertiroid fazında Subakut Tiroiditte (Subakut Granülömatöz Tiroidit), boyun ağrısı, hassas diffüz guatr ve tiroksin (T4) ve/veya triiodotironin (T3) seviyelerinde yükseklik görülmektedir. Subakut Tiroiditi olan hastalarda tiroid fonksiyonlarında: tirotoksik faz, daha sonra hipotiroidi ve düzelme fazı görülmektedir [29]. De Quervain tiroiditi, Granülömatöz Tiroidit veya Viral Tiroidit olarak da adlandırılmaktadır [30]. Tirotoksik fazda hasar görmüş tiroid hücrelerinden boşalmayı yansıtan T4 ve T3 düzeyleri artmıştır ve TSH baskılanmıştır. T4/T3 oranı sıklıkla, T3'ün orantısız olarak arttığı Graves hastalığı veya tiroid otonomisinden daha büyüktür. Tanı yüksek ESH ve düşük radyoaktif iyot tutulumu ile doğrulanmaktadır. Serum İL-6 düzeyleri tirotoksik faz boyunca artmıştır. Beyaz küre sayısı artabilir, tiroit antikorları ise negatiftir [30,31].

Semptomları hafif seyreden vakalarda tedaviye ihtiyaç olmayabilir, ağrı için nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ajanlar veya aspirin kullanılabilir. Steroid kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalı ancak ağrı ve inflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine yanıt alınmayan vakalarda steroid düşünülebilir. Steroid tedavisine genellikle tek yüksek dozda başlanmaktadır. 40 mg prednizolon başlanıp 1 hafta sonra doz azaltılarak birkaç hafta içinde kesilmektedir. Steroide klinik yanıt dramatiktir. Steroid kullanma ihtiyacı olan vakalarda prednizolon

tedavisi kesildikten sonra relaps olabilmektedir. Subakut tiroidit vakalarının %90' ı spontan ve tam remisyon ile sonuçlanmaktadır [32].

2.2.2.2. Akut Süpüratif (İnfeksiyöz) Tiroidit

Enfeksiyöz Tiroiditler akut veya kronik olabilmektedir. Akut enfeksiyonlar hematojen yolla özellikle immünsüprese hastalarda tiroide ulaşmakta veya çocuklarda ve gençlerde olduğu gibi orofarenks ile tiroidi bağlayan ve dördüncü brankiyal kesenin bir kalıntısı olan bir piriform sinüs yoluyla tiroide ulaşmaktadır. Akut Enfeksiyöz Tiroiditlere en sık neden olan mikroorganizmalar Staphylococcus ve Streptococcus enfeksiyonlarıdır. Daha çok kronik tiroiditlere neden olan ve özellikle immünsüpresif hastalarda görülen mikobakteriler, fungal, pnömokistik mikroorganizmalardır. Hastalar, sıklıkla boğaz ve kulağa yayılan tiroid ağrısı ve asimetrik olabilen küçük, hassas bir guatr ile gelmektedirler. Ateş, disfaji ve tiroid üzerinde eritem sık olmakla birlikte, febril hastalığın sistemik semptomları ve lenfadenopati de bulunmakta, ESH ve beyaz küre sayısı sıklıkla artmıştır, fakat tiroid fonksiyon testleri normaldir [33].

Antibiyotik seçimi mikrobiyolojik incelemeden sonra yapılmalıdır. Tiroidden materyal alımının ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilmektedir. Tedavi, hastanın immün durumuna göre planlanmalıdır [32].

2.2.2.3. Radyasona Bağlı Oluşan Tiroidit

Graves hastalığına bağlı ve radyoaktif iyot ile tedavi olan hipertiroidili hastada, tedaviden 5-10 gün sonra radyasyonla ilişkili hasar, tiroid folliküler hücrelerin nekrozisi ve buna bağlı enflamasyon oluşabilmektedir. Hafif boyun ağrısı ve hassasiyet oluşabilmekte ve birkaç gün veya 1 hafta içinde düzelmekte, geçici hipertiroidizm görülebilmektedir.

2.2.2.4. Travma İle İlişkili Tiroiditin Palpasyonu

Şiddetli tiroid muayenesinin yapılması, tiroid biyopsisi sırasında veya tiroid cerrahisi sırasında tiroid bezini hareket ettirmek veya kaza geçirmek tiroid bezinde travma oluşturmaktadır. Geçici hipertiroidizm ve boyunda ağrı, hassasiyet oluşmaktadır.

2.2.3. Ağrısız Tiroiditler

Ağrısız Tiroiditler grubu içinde Ağrısız, Postpartum, İlaçla ilişkili ve Fibröz Tiroidit yer almaktadır. Hipotiroidizmin takip ettiği geçici hipertiroidizm daha sonra da düzelme fazı ile ilerlemekte, aynı zamanda da Sessiz Tiroidit ve Lenfositik Tiroidit olarak da bilinmektedir [34].

2.2.3.1. Postpartum Tiroidit

Doğumdan sonra veya spontan/indükte düşükten 1 yıl içinde oluşmakta, doğumların %8-10'unda oluşmakta, hastalar 2-4 hafta süren kısa bir tirotoksikoz fazı geçirmekteler ve bunu 4-12 hafta kadar süren hipotiroidi fazı izler ve sonra iyileşme olmaktadır; bununla birlikte çoğu kez yalnızca bir faz belirgindir. Bu durum antepartum TPO antikorların varlığı ile ilişkilidir. Ağrısız guatra ek olarak, sessiz tiroidit, normal ESH ve TPO antikorlarının varlığı ile subakut tiroiditten ayrılabilir.

Hipertiroidi döneminde semptomatik tedavi olarak propranolol kullanılabilir. Tedavinin ortalama süresi 2 aydır. Hipotiroid dönemde tedavi kararı hipotiroidinin düzeyi ve yeni gebelik isteğine göre verilmektedir. TSH 4-10 mIU/ml ve gebelik planlamayanlara tedavi verilmeyebilir, 4-8 haftalık periyodlar ile takip edilmelidir. TSH 4-10 mIU/ml ise semptomatik ve gebelik planlanması söz konusu ise levotiroksin ile tedavi edilmelidir. Postpartum birinci yıl sonunda levotiroksin dozu azaltılarak ötiroidi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ötiroid vakalar yılda bir kez TSH ile takip edilmelidir.

Uzun dönemde vakaların %20-64' ü kalıcı hipotiroidi geliştirebilmektedir. Bu nedenle uzun dönemli takip önerilmektedir. Yılda bir kez TSH ölçülmelidir [32].

2.2.3.2. İlaça Bağlı Oluşan Tiroidit

İFN-Alpha, İL-2 veya amiodaron alan hastalarda ağrısız tiroidit gelişebilmektedir. Hepatit B ve C için kullanılan İFN-Alpha, tedavi edilen hastaların %5 kadarında tiroid disfonksiyonuna neden olmaktadır. Çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan İL-2 de daha az hastada çalışılmış olmakla birlikte tiroidit ve hipotiroidi ile ilişkili olabilmektedir. Tip 3 antiaritmik olarak kullanılan amiodaronun tipik dozu 200 mg/gün çok yüksek iyot alımına neden olduğundan plazma ve idrar iyot düzeylerinde

normalin 40 katından fazla artışa yol açmaktadır. Amiodaron'un tiroid üzerine olan etkileri:

- Tiroid fonksiyonlarında akut, geçici değişiklikler,
- Yüksek iyot yükünün etkisine hassas olan hastalarda hipotiroidi,
- Multinodüler guatr varlığında iyot yüküne bağlı gelişen Jod-Basedow etkisi,
- Tiroidit benzeri sendrom,
- Otoimmün Graves hastalığının muhtemel indüksiyonu ile oluşturulan tirotoksikoz

Depresyon için lityum tedavisini alan hastalarda hipertiroidi insidansı daha fazla görülmüştür. Graves hastaları ve sessiz tiroiditi olan hastalarla ilgili yapılmış retrospektif bir çalışmaya göre sessiz tiroiditi olan hastaların Graves hastalarına göre lityum maruziyeti altında daha fazla kaldığı tespit edilmiş [35].

Lityuma bağlı tirotoksikoz uzun süre kullanımdan sonra ve nadir olarak gözlenmektedir. Mekanizma açık olmasa da, otoantikorların indüklediği otoimmün veya destrüktif tiroiditlere benzerdir. Lityum kullanan hastalarda subklinik veya aşikar hipotiroidizm gelişebilmekte ve uzun yıllar tedaviden sonra bile, ani olarak ortaya çıkabilmektedir.

Lityumun, tiroidin iyot yakalama, eşleşme ve salınım fonksiyonu üzerine inhibitör etkisi tanımlanmış olmasına rağmen, esas olarak bu inhibitör etki hormon sekresyon seviyesinde oluşmaktadır [32].

2.2.3.3. Fibröz Tiroidit

Riedel olarak da bilinen Fibröz Tiroidit diğer adı da invaziv tiroidit, tiroid bezinin, makrofaj ve eozinofil ile infiltre olması, fibrözis ve komşu dokulara kadar uzanma özelliğindedir. Hastalarda boyun kısmında rahatsızlık, disfaji, horlama şikayetleri ve fıkse, sert ve asimetrik özelliği olan guatr mevcuttur. Çoğu hasta ötiroidtir, bazıları hipotiroid ve serumda antitiroid antikorların seviyesi yüksektir. Tiroid biyopsisi ile tanı konulmaktadır [36,37].

Spesifik bir tedavisi yoktur. Steroidlerin aktif inflamasyonun baskın olduğu vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Spontan remisyon ender olduğundan tanı

konulduğunda steroid tedavisi prednizolon 100 mg/gün ile başlanması önerilmektedir. Trakea veya özofagus basısı olduğunda cerrahi gündeme gelebilmektedir [32].

Tablo 1. Ağrılı ve Ağrısız Tiroiditlerin Sınıflaması

HASTALIK	BENZER ADI VEYA NEDENLERİ
AGRILI TIROIDITLER	
SUBAKUT TIROIDIT	SUBAKUT GRANULOMATOZ TIROIDIT
	SUBAKUT NONSUPURATIF TIROIDIT
	DE QUERVAIN'S TIROIDITI
İNFEKSİYÖZ TIROIDIT	
RADYASYONLA İLİŞKİLİ TIROIDIT	
PALPASYON VEYA TRAVMA İLE İLİŞKİLİ TIROIDIT	

HASTALIK	BENZER ADI VEYA NEDENLERİ
AGRISIZ TIROIDITLER	
AGRISIZ TIROIDITLER	SESSİZ TIROIDIT
	SPONTAN OLARAK ÇÖZÜLEN HİPERTİROIDİLİ LENFOSİTİK TIROIDIT
	SUBAKUT LENFOSİTİK TIROIDIT
POSTPARTUM DÖNEMİNDE OLUŞAN	
İLAÇLARLA İLİŞKİLİ OLAN	INTERFERON ALFA
	INTERLOKİN-2
	LİTYUM
	TİROZİN KİNAZ İNHİBİTORLERİ
KRONİK LENFOSİTİK TIROIDIT	HASHIMATO TIROIDIT
POSTPARTUM DÖNEMİNDE ŞİDDETLENEN	POSTPARTUM TIROIDIT
AMIODARON İLE İLİŞKİLİ TIROIDIT	
FİBROZ TIROIDIT	RIEDEL TIROIDITI
	İNVAZİV TIROIDIT

Burman, K. D.-Overview of Thyroiditis. *Up to Date*. (2017).

2.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

2.3.1. Genel Tanımı

Otoimmün Tiroid hastalıklarının çoğunluğunu Graves Hastalığı, Hashimoto Tiroiditi, Postpartum Tiroidit ve Primer Tiroid Yetersizliği veya Miksödem oluşturmaktadır. Bu sendromların varyasyonları olarak postpartum dönemdeki kadınların %5-6'sında görülen Postpartum Tiroidit, Neonatal Hipotiroidizm ve Neonatal Hipertiroidizm sayılabilmektedir. Bu sendromlar birbirine benzer tiroid patolojisi, benzer immün reaksiyon, bir ailenin farklı bireylerinde birlikte görülmesi veya aile gruplarında beraber ortaya çıkması veya ailesel özellik göstermesi ve zamanla birinden diğerine aynı hastada geçişler göstermesi gibi özellikler nedeniyle bağlantı göstermektedirler. Bu hastalıklardaki immünolojik mekanizmalar birbiriyle ilişkilidirler, ancak fenotip (klinik) farklılık spesifik immün cevap farklılığı nedeniyle oluşmaktadır.

TSH antikorları stimulan tipte ise Graves hastalığı oluşurken, bu antikorlar blokan tipte olursa veya hücre destrüksiyonu meydana gelirse Hashimoto Tiroiditi veya Primer Miksödem gelişmektedir. Hashimoto Hastalığında esas olay T hücre yoluyla ve sitokinler aracılığıyla tiroid hücre ölümü ve apoptoz sonucu hücre ölümü gerçekleşmesidir. Graves Hastalığında ise TSH reseptör antikorlarının oluşması tiroid hücrelerini uyarmakta, ancak her iki hastalıkta da tiroid hücrelerine karşı oluşan hücresel ve humoral immün cevaplar genetik olarak eğilimli kişilerde oluşmakta ve bu immün olayları da çevresel etkenler tetiklemektedir.

Hashimoto ve Graves hastalarında en sık birlikte olan otoimmün hastalık Romatoid Artrit hastalığı ile beraber diğer organ spesifik otoimmün hastalıklar olarak: Addison hastalığı, Tip1 DM, Pernisiyöz Anemi, Dermatitis Herpetiform, Myastenia Gravis, SLE, Sistemik Skleroz ve Vitiligo'nun Otoimmün Tiroid Hastalıklarıyla birlikteliği gösterilmiştir [38].

2.3.2. Kronik Otoimmün Tiroidit, Hashimoto Tiroiditi

2.3.2.1. Tanı

Hashimoto Tiroiditi, tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyon ile seyreden hastalığıdır. Tiroid bezinde genişleme ile başlar hipotiroidi ile sonuçlanır, genellikle asemptomatiktir, ötiroidi ve guatr, subklinik hipotiroidi ve guatr, hipotiroidi, adolesan guatr şeklinde prezante olabilmektedir.

2.3.2.2. Klinik ve Tedavi

Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde diffüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur. Ultrasonografi incelemesinde tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. İyi sınırlı olmayan yalancı nodüller izlenebilmektedir. Tanı, klinik ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Klinik Bulgular: Diğer nedenler (guatr) ekarte edildikten sonra tiroid bezinin diffüz genişlemesidir. Laboratuvar Bulguları: Anti-Tiroid Peroksidaz antikor pozitifliği, Anti-Tiroglobulin antikor pozitifliğidir.

Hashimato Tiroiditi tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterli olmaktadır. Klasik prezentasyon, büyük tiroid bezi, Anti-TPO/Anti-TG antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur [32]. Hashimato hastalarında aşık hipotiroidi olduğunda bazı çocuklarda ve postpartum dönemdeki kadınlar dışında hipotiroidi neredeyse bütün vakalarda kalıcıdır [39].

Hashimato Hastalığından Şüphelenilecek Durumlar: 1) Diğer nedenlere bağlanamayan hipotiroidi, 2) Tiroid disfonksiyonu/guatr olmadan Anti-TPO veya Anti-TG pozitifliği, 3) Tiroid Lenfoma şüphesi olan vakalar, 4) Ultrasonografik incelemede hipoekoik, heterojen görünüm [32].

Hashimato Tiroiditi olan hastaların tiroid bezlerinde tiroid antikorlarını üreten B hücreleri uyarılmıştır. T hücreleri de bu antijenlerden kaynaklanan yönlendirilmiş tiroid antijenleri ve peptitlerle reaksiyona girmekte, aktive olmuş T hücreleri diğer birçok immün hücrelerini aktive eden sitokinler salgılamaktadırlar. Hashimato hastalarında T hücrelerinin üç majör rolü vardır: 1) Antikor üretimi rolü (Th2 tipinde), Sitotoksik T hücrelerini aktive ederek tiroid bezinin apoptotik tahribindeki rolü (Th1 tipinde), İmmünregülasyondaki rolü vardır (Treg hücreleri).

Hashimato Tiroidinde birkaç mekanizma rol oynamakta: Moleküler taklit, uzaktan HLA'nın tiroid hücre ekspresyonunun karışmasıyla oluşan aktivasyon, Fas-Fas ligand etkileşimi ile oluşan tiroid hücre apoptozisi aktivasyonudur [40].

Ötiroid vakalarda tedavi gerekli değildir. TSH' nın yüksek olduğu durumda levotiroksin replasman tedavisi gündeme gelebilmektedir. Genç ve büyük guatrlı vakalarda lokal bası semptomları mevcut ise metabolik tabloya bakmaksızın levotiroksin verilebilmektedir. Birkaç aylık tiroid hormon tedavisi ile tiroid

völümünde küçülme olabilmektedir (replasman dozu ve TSH hedeflenmelidir). Hashimoto tiroiditi olduğu bilinen bir hastada tiroid bezinde ani büyüme lenfoma açısından araştırmayı gerektirmektedir [32].

2.3.3. Graves Hastalığı

2.3.3.1. Tanı

Graves Hastalığı Otoimmün bir Tiroid Hastalığıdır, hipertiroidizm, oftalmopati ve dermopati ile karakterizedir [42]. Graves hastalığının ortaya çıkmasının ana nedeni, TSH reseptörüne bağlanan ve kendisini aktive eden tiroid hormonlarının salgılanmasını, üretimini artıran ve tiroidin büyümesine yol açan (TRab) antikorlarıdır [41]. Graves hastalığında TSH' nın bağlanmasını bloke eden anti-tiroid peroksidaz antikorları, antitiroglobulin antikorları ve anti TSH reseptör antikorları gibi diğer antikorlar da oluşabilmektedir [43].

2.3.3.2. Klinik ve Tedavi

Hastalarda tirotoksikoz ve tiroid bezinin büyümesi görülmekte, tiroid bezi yumuşak konturlu, lastik kıvamda ve artmış kan akımına bağlı olarak palpable thrill özelliğinde olmaktadır. Hastalık ortaya çıktıktan sonra birkaç ay içinde oftalmopati oluşmaktadır. Oftalmopati nadir olarak tiroid hastalığından önce veya sonra da ortaya çıkabilmektedir. Oftalmopati ekstraoküler kasların ve orbital yağ dokusunun inflamasyonu ile göz kapaklarının retraksiyonu, periorbital ödem, konjunktivada şişlik (kemozis) ve proptozis (exoftalmozis) ile karakterizedir [44].

İnfiltratif dermopati, Graves hastalığının en az görülen komplikasyonu cildin dermiş tabakasında glikozaminoglikanların depolanmasına bağlı oluşmaktadır. Bacakların ön kısımlarında pruritik, portakal kabuğuna benzer görünümde cildin kalınlaşmasına pretibial miksödem adı da verilmektedir. Ayak ve ellerin dorsal kısımları, dirseklerin ekstansör bölgeleri ve yüz daha nadir tutulan yerlerdir. Cilt biyopsisi le tanı kesinleşmektedir [45].

Graves hastalarında tedavi yaklaşımı beta blokör tedavisi ile belirtilerin azalması ve thionamide, radyoaktif ablasyon veya cerrahi yol ile tiroid hormon üretiminin azaltılmasıdır. Tedavi seçimi hasta-hekim arasındaki görüşmeye ve hastanın hipertiroidizm şiddetine bağlıdır [46].

Ameliyat, radyoaktif ablasyon veya thionamide tedaviler ile ötiroid durumu oluşana kadar orta-şiddetli hiperadrenerjik belirtileri olan hastalara beta bloker ilaçların kullanımı önerilmektedir. Tansiyon ölçümlerine göre nabızı 90/dk'ya indirmek için genellikle günde 25-50 mg (günde 200 mg'a kadar) atenolol ile başlanmaktadır. Hipertiroidizmin anlamlı belirtileri olan veya anlamlı hipertiroidi komplikasyonları (ileri yaş, kardiyovasküler hastalık) olan ötiroidi hızlı bir şekilde sağlayabilmek için beta bloker tedavisinin yanında thionamid kullanımı önerilmektedir [47].

Metimazol sadece özel durumlarda (ilk trimesterde olan hamilelikte ve radyoaktif iyot veya ameliyatı reddeden hastalar dışında) uzun süreli etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Daha şiddetli hipertiroidizmi olan ve 1-2 yıllık metimazol kürleri veya uzun süreli metimazol tedavisi ile ötiroid olan hastalarda tam ve kesin tedavi olarak radyoaktif iyot veya ameliyat önerilmektedir. Orta-şiddetli orbitopatinin olmadığı durumlarda tam ve kesin tedavi isteniyorsa ameliyattan daha ucuz ve daha az komplike olan radyoaktif iyot tedavisi önerilmektedir. Hipertiroidi belirtilerini tolere eden ve hipertiroidi açısından yüksek riskli olmayan hastalarda antitiroid ilaç tedavisi verilmeden ilk tedavi olarak radyoaktif iyot tedavisi kullanılabilir. Primer antitiroid tedavi, hafif hastalığı, küçük guatrı olan ve bir yıllık tedavi ile remisyona girecek hastalarda ek seçenek olarak kullanılmaktadır [48].

Çok büyük ve obstrüktif guatrı olan hipertiroidili hastalara, thionamid'e alerjisi olan ve radyoaktif tedaviyi reddeden/kontraendike olan hastalara ameliyat önerilmektedir. Aynı zamanda aktif orbitopatili hastalara da ameliyat önerilebilmektedir. Hamilelik düşünen kadınlara hamilelikte thionamid tedavi ihtiyacından kaçınmak için radyoaktif tedavi veya hamilelikten 6 ay önce ameliyat önerilmektedir. Eğer radyoaktif tedavi veya ameliyat istenmiyorsa ilk trimesterde propiltiourasil tercih edilebilmektedir [49].

Guatr hastalarının herhangi bir tedavisinde periyodik olarak klinik değerlendirme yanında Ft4 ve total T3 takipleri yapılmalıdır. Hastalar biyokimyasal olarak ötiroid veya hipotiroid olsalar bile Ft4 normal veya normalden daha düşük olması dahilinde, TSH düzeyi haftalarca ve yıllarca düşük olabildiği için serumda TSH ölçümü erken dönemde yanıtıcı olabilmektedir [50].

2.3.4. Otoimmün Tiroid Hastalığına Eğilim Yaratın Genler

- Ailesel Geçiş: Ailelerde TPO ve TG antikorlarının genetik geçişi kadınlarda otozomal dominant, erkeklerde ise düşük penetrans göstermekte
- İmmün Regulator Genler: Otoimmün Tiroid Hastalıklarına genetik eğilim olduğu bilinmektedir. immün cevabı ve eğilimi etkileyen genler HLA, CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen-4), CD-40 ve protein tirozin fosfataz (PTPN)-22.
- Tiroid Spesifik Genler: Tiroglobülin ve Tirotropin reseptör genleri önemli rol oynamaktadır (Tablo 2)

Tablo 2.Otoimmün Hastalıklarıyla İlişkili Olan Genler

GEN SİMGESİ	GEN ADI	KROMOZOM LOKASYONU	ODDS-RATIO
HLA	MAJOR HISTOKOMPATİBİLİTE KOMPLEKSİ	6p21	2.0-4.0
CTLA-4	SİTOTOKSİK T LENFOSİT İLE İLİŞKİLİ PROTEİN 4	2q33	1.5-2.2
PTPN22	PROTEİN TİROZİN FOSFATAZ, NON-RESEPTÖR TİP 22 (LENFOİD)	1p13	1.4-1.9
CD40	CD40 MİLÜKÜLÜ, TNF RESEPTÖR SÜPERAİLE ÜYESİ 5	20q11	1.3-1.8
IL2RA (CD25)	İTERLOKİN 2 RESEPTÖR ALFA	10p15	1.1-1.4
FCRL3	Fc RESEPTÖR-LIKE 3	1q23	1.1-1.3
TG	TİROGLOBULİN	8q24	2.0-2.5
TSHR	TİROID STİMÜLİZE HORMON RESEPTÖRÜ	14q31	1.4-2.6

Davies F.Terry.-Pathogenesis of Graves' disease. *Up to Date*. (2017).

2.3.5. Otoimmün Tiroid Hastalığına Eğilim Yaratın Faktörler

- Ekzojen Faktörler:
 - 1) Enfeksiyon: Konjenital Rubella, Yersinia Enterocolitica, Retrovirüs moleküler benzerlikleri
 - 2) İyot alımı: antikor oranını ve lenfosit infiltrasyonunu artırır

- 3) İmmünoterapötik ilaçlar: sitokinler, interferon alfa ve gama tedavileri
- 4) Stres
- 5) Travma
- 6) Sigara
- 7) Radyasyon

- Endojen Faktörler:

- 1) Fetüs büyümesi ile antikor oluşumu arasındaki ilişki
- 2) X kromozomu veya Seks hormonları (daha çok östrojen daha az olarak testosteron etkili)
- 3) Cinsiyet (kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür)
- 4) Hamilelikte immünsüpresyon nedeniyle görülme sıklığı artmaktadır [38].

2.4.Tiroid Nodüllerinin Tedavisinde Tanısal Yaklaşım

2.4.1. Tiroid Nodülleri Tanımı

Tiroid nodülleri hastanın kendisi, fizik muayeneyi yapan hekim tarafından veya radyolojik görüntüleme (Karotis Ultrasonografisi, BT, PET-CT) çekimi sırasında fark edilebilmektedir. Ameliyat edilmemiş tiroid nodüllerinin %4-6,5'inde tiroid kanseri görüldüğü için tiroid kanseri dışlanması açısından tiroid nodülleri önemlidir [51].

2.4.2. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Çocuklar, <30 yaş ve >60 yaş kişilerde, bas-boyun radyasyon öyküsü olan hastalarda, aile öyküsünde tiroid kanseri olan hastalarda tiroid kanseri görülme olasılığı daha fazladır.

Tiroid nodülü olan bütün hastaları fizik muayene ve öykü, serum TSH ölçümü, tiroid nodülünün özellikleri ve eşlik eden lenfadenopati açısından değerlendirmek gerekmektedir [52]. (Şekil 4)

2.4.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

Boyunda hızlı büyüyen kitle, çocuklukta baş ve boyun radyasyonuna maruziyet, kemik iliği nakli için tüm vücut radyasyonuna maruziyet, aile öyküsünde

tiroid kanserinin veya tiroid kanseri sendromunun olması (örn: MEN II, Familial Adenomatöz Polipozis ya da Cowden Sendromu). Fizik muayenede immobil kitlenin olması, obstrüktif semptomlar, servikal lenfadenopati ya da vokal kord paralizi kanser bulgusunun işaretleridir [53].

2.4.2.2. Serum TSH Ölçümü

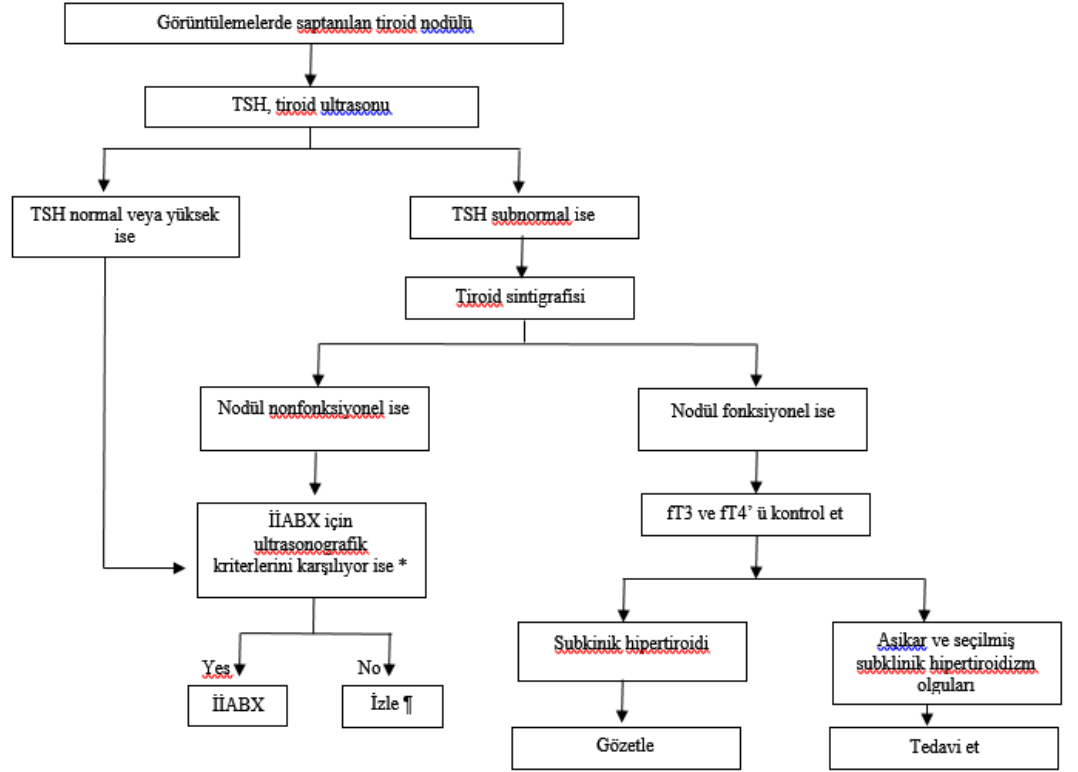
Tiroid nodülü olan bütün hastaların serum TSH ölçümünün yapılması gerekmektedir. Subklinik veya aşikar hipertiroidizme işaret eden serum TSH seviyesi düşüklüğü, nodülün hiperfonksiyone olduğunun işaretidir böylece tiroid sintigrafisinin çekilmesi gerekmektedir. Bazı otonom nodüllerin TSH seviyesini düşürdüğü (TSH <1.0 mU/L), önceki TSH seviyesi düşük olduğu ve İİABX'in folliküler neoplazi olarak sonuçlandığı durumlarda tiroid sintigrafisini çekmek gerekmektedir. TSH normal veya yüksek ise ve nodülün sonografik özellikleri İİABX'in yapılması gerektiğini gösteriyorsa İİABX'in yapılması endikedir. Serumda TSH yüksekliğinde hipotiroidizmi değerlendirmek gerekmektedir.

Serum TSH seviyesi tiroid nodülünün malignitesini tahmin etmekte bağımsız bir faktördür. 1500 hastada yapılan bir tiroid hastalığının araştırılmasında serum TSH seviyesinin < 0.4 mU/L, 0.4-0.9 mU/L, 1.0-1.7 mU/L, 1.8-5.5 mU/L ve >5.5mU/L olan hastalarda malignite prevalansı %2.8, %3.7, %8.3, %12.3 ve %29.7 olarak hesaplanmıştır. Diğer çalışmalar da kanser tanısı konulduğunda TSH seviyesinin yüksekliği kanserin ileri evrede olduğunu göstermiştir [54].

2.4.2.3. Tiroid Ultrasonografisi

Fizik muayenede nodüler guatri olan veya diğer radyolojik görüntülemelerde (PET-CT, Karotis Ultrasonografisi, MR, BT) tesadüfen saptanan tiroid nodüllerine yönelik tiroid ultrasonunun yapılması gerekmektedir. Tiroid ultrasonografisi tiroid bezinin boyutu, anatomisi ve boyunda ek bulgular hakkında bilgi vermektedir. Tiroid kanseri açısından şüphede bırakan birkaç tiroid ultrasonografik bulgu olduğu gibi ultrasonografi İİABX'in yapılabileceği tiroid nodülleri hakkında da bilgi vermektedir. (Tablo 3 ve Tablo 4) [55].

Şekil 4. Tiroid Nodülü Olan Hastanın Değerlendirilmesi



Douglas S Ross, M.-Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules.

Up toDate. (2016).

*Tiroid nodülleri konusuna bakınız (2.4. konusuna ve tablo 4'e bakınız)

¶İİABX kriterlerini karşılamayan tiroid nodülleri ultrason ile düzenli aralıklarla (ultrasondaki bulgulara göre 6-24 ay) izlenmelidir.

Tablo 3.Ultrasondaki Bulgulara Göre Tiroid Kanserinin Görülme Riski

TIROID KANSERİNİN YUKSEK RISKİ İLE İLİŞKİLİ NODULUN ULTRASONOGRAFİK BULGULARI
HIPOEKOJENİTE
MİKROKALSİFİKASYON
YUKSEK AKIM
SANTRAL VASKULARİTE
DÜZENSİZ SINIRLAR
İNKOMPLET HALO
NODULUN YUKSEKLİĞİNİN GENİŞLİĞİNE GÖRE FAZLA OLMASI
DOKÜMENTE EDİLMİŞ NODULUN BÜYÜMESİ
TIROID KANSERİNİN DÜŞÜK RISKİ İLE İLİŞKİLİ NODULUN ULTRASONOGRAFİK BULGULARI
HİPEREKOJENİTE
BÜYÜK, KABA KALSİFİKASYONLAR
PERİFERİK VASKULARİTE
SPONGİOFORM OLUŞUM
KUYRUKLU YILDIZA BENZER GÖLGELENME

Douglas S Ross, M.-Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. *Up to Date*. (2016).

2.4.2.4. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid nodülünün fonksiyonu hakkında bize bilgi vermektedir. Hiperfonksiyone nodüller İİABX gerektirmemektedir. Ek olarak tiroid sintigrafisi hipofonksiyone nodüllerin varlığını gösterdiği gibi İİABX yapılacak nodülleri seçmemizi sağlamaktadır [56].

Non fonksiyonel nodüller soğuk nodüllerdir (radyoaktif iyot tutulumu azdır) ve İİABX yapılması gerekmektedir. Otonom nodüller hiperfonksiyonel ise sıcak nodüllerdir. Serum TSH seviyesini baskılayacak kadar tiroid hormonu üretmeyen otonom tiroid nodülleri, tiroid sintigrafisinde belirsiz nodüller olarak nitelendirilmektedir. Palpable nodüllerin %5-10'u otonom nodüllerdir. Otonom nodülü olan hastanın sadece birkaç tanesinde tiroid kanseri saptanmıştır ve bunlardan sadece birkaçı agresif kanser olarak sonuçlanmıştır. Hiperfonksiyone nodüller çok

nadir olarak kanser olduğu gibi tiroid sintigrafisinde saptanan bu nodüllerden İİABX'in yapılması gerekmemektedir.

Çapı >2 cm olan otonom olmayan tiroid nodüllerin %80'inden fazlası soğuk nodüllerdir, daha küçük nodüller olguların 1/3'ünden daha az bir kısımda dolum defekti olan belirsiz nodüller olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar küçük nonfonksiyonel anterior veya posterior nodüller veya TSH seviyesini baskılayacak kadar tiroid hormonu üretmeyen otonom nodüller olarak karşımıza çıkar. Çoğu belirsiz nodülün İİABX 'in yapılması gerekmektedir.

TSH seviyesi normal veya yüksek ise ve nodülün özelliği İİABX için uygun ise bu nodüllerden ultrasonografi eşliğinde İİABX'lerinin yapılması gerekmektedir. İİABX için ultrasonografik özellik taşımayan nodüllerin takip edilmesi gerekmektedir [57].

2.4.3. Ultrasonografik Kriterlere Göre İİABX Endikasyonları

Tiroid kanserini belirlemede tiroid nodüllerin boyutundan çok tiroidin şüpheli ultrasonografik özellikleri daha önemlidir (Tablo 4).

Solid hipoekoik ve şüpheli ultrasonografik özellikleri (düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonları olan, yüksekliği genişliğinden daha fazla olan, ekstratiroidal uzanımı) olan nodüllerin çapı 1 cm ve üzerinde olursa İİABX yapılması gerekmektedir.

Tiroid kanseri açısından aile öyküsü olan veya tiroid kanserleri ile ilişkili sendromu olan hastalar şüpheli ultrasonografik bulgularla birlikte (nervus laryngeus reccurens ya da trakeaya komşu subkapsüler alanda) ekstratiroidal uzanımı, lenfadenopati ile ilişkili ve çapı 1 cm altında olan nodüllerden İİABX yapılması gerekmektedir.

Şüpheli nodüllerin takip edilebileceği hastalar: özellikle çok komorbid hastalığı ve yaşı >60 olan hastalar, iyi sınırlı ve normal tiroid parankimine >2 mm sınırında olan soliter nodüllerdir. Aynı zamanda çok sayıda nodülü olan yaşlı hastaların nodülleri de takip edilmelidir.

Tiroid kanseri için ultrasonografik özellikleri düşük risk gösteren (izoekoik, hiperekoik, şüpheli özellikleri olan kısmen kistik) nodüller çapı ≥ 1.5 -2 cm olursa İİABX yapılmalıdır.

Spongiform nodülleri, nodül içeriğinin >%50'den fazlasında multiple mikrokistik özellik içeren nodüller çap boyutuna bakmadan İİABX yapılmasına gerek yoktur, çapı >2 cm olan spongiform nodüllerden İİABX yapılmaktadır.

Pür kistik (mural içeriği olmayan) nodüllerden İİABX yapılmasına gerek yoktur. Anormal servikal lenf nodları olan nodüllerden çapı ne olursa olsun İİABX yapılması gerekmektedir [58].

Tablo 4. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Sonuçlarına Göre Tiroid Kanseri Riski ve İİABX Endikasyon Kılavuzu

ULTRASONOGRAFİK ORNEK	ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİK	MALIGNİTE RISKİ OLASILIĞI	İİABX' SININ DÜŞÜNÜLMESİ (LİMİT ÇAPIN BOYUTU, EN BÜYÜK BOYUT)
YÜKSEK ŞÜPHELİ	SOLID HİPOEKOİK NODÜL VEYA SOLID HİPOEKOİK KOMPONENTİ OLAN KİSMEN KİSTİK NODÜL VE AŞAĞIDAKİLERDEN BİRİ: DÜZENSİZ SINIRLAR (İNFİLTRATİF, MİKROLOBÜLE), MİKROKALSİFİKASYONLAR, YÜKSEKLİĞİNİN GENİŞLİĞİNDEN FAZLA OLMASI, YUMUŞAK DOKU İLE BİRLEŞEN KENAR KALSİFİKASYONLU, EKTRATİROİDAL UZANIMININ KANITLANMASI	> % 70-90	> 1 CM İSE İİABX ÖNERİLİR
ORTA ŞÜPHELİ	MİKROKALSİFİKASYONU, EKTRATİROİDAL UZANIMI OLMAYAN VEYA YÜKSEKLİĞİ GENİŞLİĞİNDEN FAZLA OLMAYAN YUMUŞAK KENARLI HİPOEKOİK SOLID NODÜL	%10-20	> 1 CM İSE İİABX ÖNERİLİR
DÜŞÜK ŞÜPHELİ	MİKROKALSİFİKASYONU, EKTRATİROİDAL UZANIMI OLMAYAN VEYA YÜKSEKLİĞİ GENİŞLİĞİNDEN FAZLA OLMAYAN İZOEKOİK VEYA HİPEREKOİK SOLID NODÜL VEYA EKSANTRİK SOLID ALANLARI OLAN KİSMEN KİSTİK NODÜL	%5-10	> 1.5 CM İSE İİABX ÖNERİLİR
ÇOK DÜŞÜK ŞÜPHELİ	DÜŞÜK, ORTA VEYA YÜKSEK ŞÜPHELİ TAŞIYAN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ OLMAYAN SPONGİOFORM VEYA KİSMEN KİSTİK NODÜL	<%3	>2 CM İSE İİABX ÖNERİLİR, İİABX OLMADAN TAKİP ÖNERİLEBİLİR
BENİGN	PÜR KİSTİK NODÜLLER (SOLID İÇERİK YOK)	<%1	İİABX YAPILMAZ

Reproduced with permission from: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1. Copyright © 2016 Mary Ann Liebert, Inc.

Tablo 5.Bethesda Sınıflamasına Göre Tiroid Kanserin Görülme Riski

BETHESDA SINIFLAMASI	TANISAL SINIFLAMA	KANSER RİSKİ
I	TANISAL OLMAYAN	%1-4
II	BENİGN	%0-3
III	ATİPİ VEYA BELİRSİZ ÖNEMİ (ACUS) VEYA BELİRSİZ ÖNEMİ OLAN FOLLİKÜLER LEZYON (FLUS)	%5-15
IV	FOLLİKÜLER NEOPLAZİ (FOLLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHESİ OLAN)	%15-30
V	MALİGNİTE ŞÜPHESİ OLAN	%60-75

Data from:

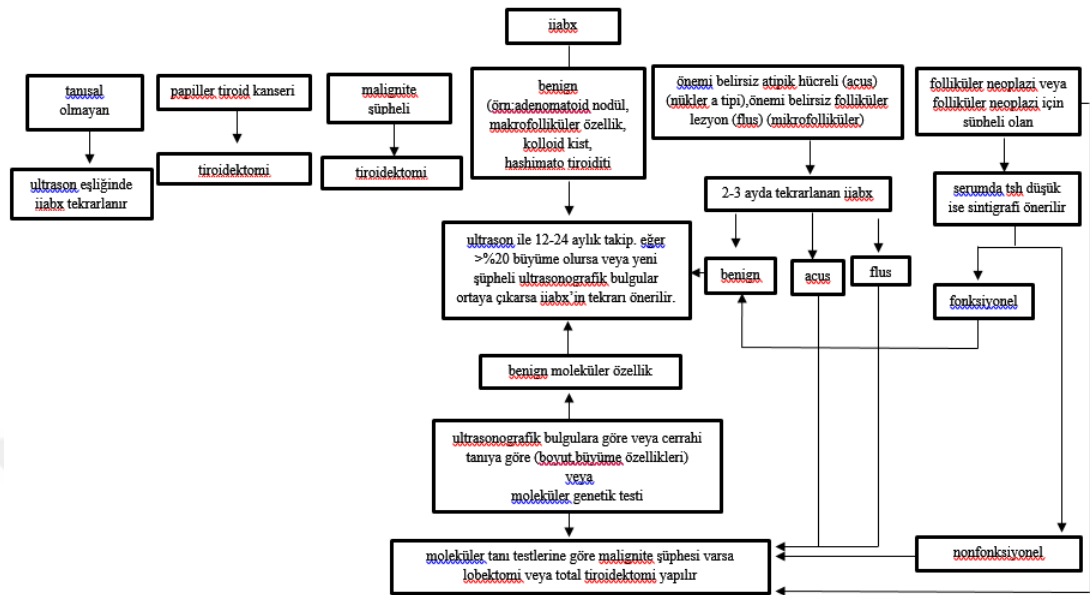
1. Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132:658.
2. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer, New York 2010.

UpToDate®

2.4.4. Bethesda Klasifikasyonuna Göre Tiroid Nodülleri İçin Tanısal Kriterler

- Tanısal olmayan
- Benign- makrofolliküler ya da adenomatoid/hiperplastik nodüller, kolloid adenomlar, nodüler guatr ve Hashimoto tiroiditi olan durumları kapsamaktadır
- Belirsiz önemi olan atipik folliküler lezyon (FLUS veya AUS)- atipik hücreleri olan lezyonlar yada mikst makro ve mikrofolliküler nodüller
- Folliküler neoplazi- Hürtle hücre lezyonlarının dahil olduğu mikrofolliküler nodüller
- Malignite şüphesi olan
- Malign (Tablo 5)

Şekil 5.İİABX Sonucuna Göre Nodüllerin Değerlendirilmesi



Douglas S Ross, M.-Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules.

Up to Date. (2016).

2.4.5. İİABX Sonucuna Göre Nodüllerin İzlemi

2.4.5.1. Tanısal Olmayan Bulgular

Tiroid İİABX sonucu tanısız olmayan hastaların 4-6 hafta aralıklarla ultrason eşliğinde İİABX tekrarlanmakta, eğer ultrason eşliğinde yapılmış İİABX'leri tanısız değil ise ultrason eşliğinde kor iğne biyopsisinin yapılması gündeme gelmektedir. Tiroid İİABX tanısız olmayan bir olgu ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların %74'ünde kor iğne biyopsisi ile ve tekrarlayan İİABX ile hastaların %52'sinde tanıya ulaşılmıştır. Büyük ve ultrasonda şüpheli bulguları olan nodüller, küçük kısmi kistik nodüllerin ve tanısız olmayan İİABX tekrarlanması, cerrahi eksizyon yapılma nedenleridir. Takip sırasında ultrasonda nodülün eni ve boyu %20'den fazla büyürse nodüle tanısız cerrahinin yapılması gerekmektedir (**Şekil 5**).

Kistik tiroid nodüllerin sitolojisi tanısal ve küçük kistik nodülleri olan hastaların takip edilmesi gerekmektedir [59].

2.4.5.2. Benign Nodüller

Makrofolliküler ya da Adenomatoid/Hiperplastik nodüller, Kolloid Adenomlar, Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi olan hastalar genellikle tiroid usg ile takip edilmektedir. Moleküler testlerin benign olması ve belirsiz İİABX sonucu olan hastalara tanısal lobektomiden çok takip önerilmektedir. Bu tekniklerle malignitenin negatif saptanması %94-96 gibi oranında tanısal cerrahi'ye göre yüksek değere sahiptir [60].

2.4.5.3. Folliküler Lezyon Veya Atipik Önemi Belirsiz Lezyonlar

Bu grup nodüllerin içine orta dereceli nükleer atipi, mikst makrofolliküler ve mikrofolliküler lezyonlar, yaygın onkositik hücre (Hürtle hücre) değişiklikleri olan lezyonlar dahil edilmektedir. Bu sitolojik sınıflandırmaya göre risk olasılığı ortalama %6-48'dir (AUS lezyonları için daha fazladır %39-100 kadardır). Folliküler Kanserin ekartasyonu açısından yukarıdaki hangi lezyonların araştırılması gerektiği konusunda ortak kesin bir sonuç bulunmamıştır.

Bazı merkezler İİABX'si FLUS veya AUS veya Folliküler Neoplazi olarak sonuçlanan hastalardan moleküler test için ek hücre toplamaktadır, bazı merkezler de Bethesda Sınıflaması önerilerine uyarak tiroid sitolojisini 3-6 aylık periyodlarla (ya da daha erken) tekrarlamaktadır ve ikinci İİABX sonucu FLUS, AUS (veya Folliküler neoplazi) olur ise o zaman moleküler test uygulamaktadırlar. Eğer moleküler test mevcut değil ise ve tekrarlayan biyopsi sonuçları atipik olmaya devam eder ise tanısal cerrahi (tipik tiroid lobektomisi) önerilmektedir. %50'den fazla makrofolliküler içerik içeren, ultrasonografik bulgusu olmayan ve tiroid kanseri riski olmayan (çocuklukta baş ve boyun radyasyonu almayan ve aile öyküsü olmayan) nodülleri olan hastada, ek seçenek 12 aylık aralıklarla tiroid ultrasonu takibidir.

Tiroid İİABX belirsiz olan olgularda moleküler analizlerin rutin kullanımı (folliküler neoplazi veya FLUS/AUS) tanısal cerrahiye yönlendirilerek hastaların sayısını oldukça azaltmıştır [61].

2.4.5.4. Folliküler Neoplazi

Bu lezyonlar Papiller Tiroid Kanseri çekirdek bulgularını içermeyen hücre topluluğu ve/veya mikrofolliküler oluşumlu nodülleri kapsamaktadır. Malignite riski %15-30 arasında değişmektedir. Sitolojisi Folliküler Neoplazi (mikrofolliküler,

sellüler ya da belirsiz) olarak sonuçlanan hastalarda özellikle TSH normal değerin altında ise (<1 mU/ ml) tiroid sintigrafisi uygulanmakta, Hiperfonksiyone (otonom) nodülleri olan hastalar takip edilmekte, hipertiroidisi olan hastalara cerrahi veya radyoiodot tedavisinin yapılması önerilmektedir. Son zamana kadar otonom olmayan Folliküler Neoplazili ve patolojisinde kapsüler veya vasküler invazyon bulunan hastaların büyük bir kısmında tanısal cerrahi yapılmış. Cerrahi patolojik sonucu Benign Folliküler Adenom olan (kapsüler veya vasküler invazyon olmayan) hastaların ileri tetkikleri yapılması gerekmemektedir. Cerrahi patoloji Folliküler Tiroid Kanseri (ya da Papiller Tiroid Kanserin Folliküler varyantı) olarak sonuçlanan hastalara total tiroidektominin yapılması gerekmektedir [62].

2.4.5.5. Nonfonksiyone Nodüller

Nonfonksiyonel nodüllerde, TSH değeri >1 mU/mL olan veya Folliküler Neoplazi sitolojisi şüphesinde mRNA sınıflandırma sistemi, mutasyon analizi gibi ileri testlerin kullanılması önerilmektedir [63].

2.4.5.6. Malign Şüpheli Moleküler Patern

mRNA sınıflandırma sistemini kullanarak şüpheli patern saptanmış hastalarda olası malignite riski %37-44 olarak hesaplanmıştır. Hürtle Hücre Neoplazilerinde mRNA sınıflandırmasına göre bulgular sıklıkla şüphelidir (bir çalışmaya göre %63), buna rağmen şüpheli paterni olan hastalarda tanısal lobektominin yapılması önerilmektedir. Tiroid kanseriyle kuvvetli ilişkili olan nokta mutasyonları olan hastalara (örneğin: BRAF, TERT, RET/PTC), total tiroidektominin yapılması önerilmektedir.

Malignite açısından şüpheli olan nodüller, Papiller Tiroid Kanseri için şüpheli bulguları olan lezyonlardır, bu gruba giren nodüllerin malign olma ihtimali %60-75 kadardır. Bu tür hastaların ameliyat olması gerekmektedir. Böyle hastalarda mRNA gen ekspresyon sınıflamasının kullanılmaması gerekmekte, ancak lobektomi ve total tiroidektomi kararı arasında kalındığında mutasyon analizlerinden yararlanılabilmektedir [64].

2.4.5.7. Malign Tiroid Nodüller

Bu grup Papiller Kanser, Medüller Tiroid Kanser, Tiroid Lenfoma, Anaplastik Kanser ve tiroide metastaz yapmış kanserleri kapsamaktadır ve bu hastalara ameliyat yapılması gerekmektedir (**Tablo 6**).

Tablo 6.Benign ve Malign Nodüllerin Ayırımı

BENIGN	MALIGN
MULTINODÜLER (SPORADİK) GUATR (KOLLOİD ADENOM)	PAPİLLER KARSİNOM
HASHIMATO (KRONİK LENFOSİTİK) TIROIDİT	FOLLİKÜLER KARSİNOM
KİSTLER (KOLLOİD, BASİT VEYA HEMORAJİK)	MINİMAL İNVAZİV
FOLLİKÜLER ADENOM	HURTLE HÜCRELİ
MAKROFOLLİKÜLER ADENOMLAR	MEDÜLLER KARSİNOM
MİKROFOLLİKÜLER VEYA SELLÜLER ADENOMLAR	ANAPLASTİK KARSİNOM
HURTLE HÜCRELİ ADENOMLAR	PRİMER TIROID LENFOMA
MAKRO- VEYA MİKROFOLLİKÜLER ÖZELLİKLERİ OLAN	METASTATİK KARSİNOM (MEME, RENAL HÜCRELİ, DİĞERLER)

Douglas S Ross, M.-Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules.
Up to Date. (2016).

2.4.6. Moleküler Belirteçler

Patolojik sonuçların FLUS/AUS veya Folliküler Neoplazileri olan hastalar için RNA sınıflandırma sistemi (gen ekspresyonu sınıflandırması) ya da mutasyon analizleri (nokta mutasyonları ve gen füzyonların saptanması) kullanılmaktadır. Patolojik sonucu FLUS/AUS olan sonuçlara belirsiz adı verilmekte ve bunların malign olma riski %5-32 arasında değişmektedir. Önceden patolojisi Folliküler Neoplazi ve tekrarlanan aspirasyonlarda FLUS/AUS olarak sonuçlanan hastaların çoğu tanısal tiroid cerrahisi yapılmış. Bu hastaların çoğunda (%75-95'inde) tiroid cerrahi patoloji sonucu benign olarak sonuçlanmış, bu yüzden İİABX moleküler çalışmaları risk sınıflandırılmasında ve tanısal tiroid cerrahisi ihtiyacını azaltmaktadır. ABD'de İİABX'nin 3 moleküler çalışması yapılmaktadır: malignite ile ilişkili (BRAF ve RAS) moleküler belirteçlerin teşhisi, moleküler sınıflama için kullanılan yüksek dansiteli

gen verileri (mRNA sınıflaması) ve malignite ile ilişkili moleküler belirteçleri ile birleştirilmiş mRNA sınıflaması kullanılmaktadır.

Genetik çalışma testlerinin sonuçlarında malign nodüller çok az bulunmuştur. Bu testlerin yapılmasına başlanmadan önce nodülün ultrasonografik özelliklerini ve çapını değerlendirmek gerektiği gibi hastanın onayı ve takibe uyumu önemlidir [65].

2.4.7. Multipl Nodüllerin Takibi

Şüpheli ultrasonografik bulguları olmayan multipl nodüller söz konusu olduğunda en büyük nodülden İİABX yapılması gerekmektedir. Biyopsi yapılmamış nodüllerin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir: 1) şüpheli ve subsantrimetrik nodüllerin 6-12 aylık sürelerde izlenmesi, 2) düşük-orta şüpheli nodüllerin 12-24 aylık sürelerde izlenmesi, 3) şüphesi çok düşük nodüllerin de 24 aydan daha uzun sürelerde izlenmesi, 4) anlamlı derecede büyüyen nodüllerden tekrarlayan İİABX, çapına ve ultrasonografik özelliklerine bakılmaksızın 1-2 cm'ye kadar büyüyen nodüllerden de İİABX yapılması gerekmektedir [66].

2.4.8. Tiroid Dışı Kanserler

Tiroid dışı kanseri olan hastalarda tesadüfen bulunan tiroid nodüllerin malign olma ihtimali daha yüksektir. 41 hastayı kapsayan bir çalışmada İİABX bulgularına göre 16 hasta cerrahiye yönlendirilmiş, bunlardan 4'ünde Papiller Tiroid Kanseri, 4'ünde Mikroskobik Papiller Tiroid Kanseri, 2'sinde Metastatik Kanser ve hastaların 7'sinde benign lezyon bulunmuştur [67].

2.5.Tiroid Kanseri

2.5.1. Genel Tanımı

Tiroid kanseri en sık endokrin sistem malignitesidir. Folliküler epitelden köken alan malign tümörler, histolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Çoğu tiroid kanseri asemptomatik veya lokal servikal belirtisi olan tiroid nodülü veya adenopati olarak ortaya çıkmaktadır. Çok daha nadir olarak tiroid kanserleri akciğerde kitle veya kemik ağrılı metastatik hastalık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Papiller Tiroid Kanseri (PTC) veya Folliküler Tiroid Kanseri (FTC) gibi diferansiye tümörler çoğu kez küratiftir ve hastalığın erken evresinde tanı alan hastalar için prognoz iyidir. Buna

karşın Anaplastik Tiroid Kanseri (ATC) agresif gidişlidir, tedaviye az cevap verir ve kötü prognozla ilişkilidir.

Tiroid kanseri gençlerde (<20 yaş) veya yaşlılarda (>65 yaş) kötü prognoz ile ilişkilidir. Tiroid kanserleri erkeklere göre kadınlarda iki kat daha fazladır, fakat erkek cinsiyeti kötü prognoz ile ilişkilidir. İlave önemli risk faktörleri çocukluk çağında baş ve boyun ışınlanması, büyük nodül boyutu (>4 cm), lokal tümör fiksasyonu veya lenf nodülü invazyonu kanıtı ve metastaz varlığıdır [68].

2.5.2. Patogenez ve Genetik Temel

2.5.2.1. Radyasyon

Tiroid kanseri patogenezi üzerine olan erken dönemlerdeki çalışmalar, genetik yeniden düzenlemelere (rearrangement) ve tümör supressör genlerinin kaybına yol açan olası kromozomal kırılmalara yatkınlık oluşturan eksternal radyasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Radyasyona maruziyet, multisentrik kanserlerle ilişkili benign ve malign tiroid nodüllerinin gelişim riskini artırmakta ve tiroid kanser insidansının daha erken yaş gruplarına kaymasına neden olmaktadır.

2.5.2.2. TSH ve Büyüme Faktörleri

Tiroid büyümesi, değişik büyüme faktörleri ve sitokinlerin de katkısı olmakla birlikte, primer olarak TSH tarafından düzenlenmektedir. Differansiye tiroid kanserlerin çoğu TSH reseptörlerini eksprese ederler ve bundan dolayı TSH'na yanıt oluşturmaya devam etmektedirler. Bu gözlem tiroid kanseri olan hastalarda TSH'nun T4 ile baskılanması mantığını açıklamaktadır. TSH reseptörlerinin rezidüel ekspresyonu TSH ile stimüle radyoaktif iyot tedavisinin tutulumu için de olanak sağlamaktadır [69].

2.5.2.3. Onkogenler ve Tümör-Süpresör Genler

Tiroid kanserleri monoklonal orijinlidir. Proliferasyonun artmış oranına ek olarak, bazı kanserler bozulmuş apoptozis ve invazyon, anjiogenez ve metastazı arttıran özellikler sergilemektedirler. Tiroid neoplazileri genetik değişikliklerin bir çeşidi olarak değerlendirilmiştir, Fakat benign den malign duruma ilerleme gibi somatik mutasyonlara ait özelliklerin kanıtları yoktur. Diğer taraftan bazı mutasyonlar tiroid neoplazileri için spesifik olup, bazıları histolojik sınıflama ile ilişkilidir.

RET-RAS-BRAF sinyalizasyon yolağının aktivasyonu PTC'lerin çoğunda görülmekle birlikte, mutasyonların tipleri heterojendir. Kromozom 10 üzerindeki RET genini içeren yeniden düzenlemelerin bir çeşidi, bu tirozin kinaz reseptörünü diğer tanıtıcıların (promotör) kontrolü altına getirmekte, bu da reseptör overekspresyonuna neden olmaktadır. RET yeniden düzenlemeleri farklı serilerde PTC'lerin %20-40'ında oluşmakta ve Chernobyl radyasyon faciasından sonra bu tümörün gelişimi artan sıklıkla gözlenmektedir. PTC'deki yeni düzenlemeler kromozom 1 üzerindeki diğer tirozin kinaz geni olan, TRKI üzerinde de gözlenmiştir.

Şimdiye kadar, RET veya TRKI ile PTC'nin tanımlanmasının prognoz veya tedaviye yanıtını öngörmedeki yararı gösterilememiştir. BRAF mutasyonları, PTC'de en sık görülen genetik değişimler olarak görülmektedir. Bu mutasyonlar mitojen aktive değişimler olarak görülmekte ve mitojen aktive protein MAP kinaz (MAPK) kaskadını stimüle eden kinazı aktive etmektedir. MAPK kaskadını da stimüle eden RAS mutasyonları PTC ve FTC dahil tiroid neoplazmlarının yaklaşık %20-30'unda bulunmuştur. Önemli olarak eş zamanlı RET, BRAF ve RAS mutasyonlarının aynı tümörde olmaması, MAPK kaskadı aktivasyonunun kaskadı başlatan aşamadan bağımsız olarak tümör gelişiminde kritik role sahip olduğunu düşündürmektedir.

RAS mutasyonları FTC'lerde de oluşmaktadır. Ayrıca, nükleer reseptör PPAR gama ile birlikte tiroid gelişimsel faktörü PAX8'in yeniden düzenlenmesi FTC'lerin ciddi bir fraksiyonunda tanımlanmaktadır. Tümör supresör genlerinin delesyonu ile uyumlu 3p ya da 11q 'nun heterozigosite kaybı da FTC'lerde sık olduğu bulunmuştur.

Diferansiye tiroid kanserlerinde görülen mutasyonların çoğu ATC'lerde de saptanmaktadır. Beta katenini kodlayan CTNNB1'deki mutasyonlar ATC'lerin yaklaşık 2/3'ünde olduğu, ancak PTC veya FTC'de bulunmadığı saptanmıştır. Tümör supresör p53 mutasyonları da ATC gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. P53 hücre siklüsü surveyansında, DNA tamirinde ve apoptoziste önemli bir rol oynadığından, bunun kaybı hızlı genetik instabilitenin yanı sıra tedaviye iyi yanıt alınamamasına da katkıda bulunmaktadır.

MTC, multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2 ile ilişkili olduğunda RET geninde kalıtsal bir mutasyonu içermektedir. MTC öncesinde C hücrelerinde hiperplazi görülür ve henüz tanımlanmamış 'ikinci vuru' ile hücresel transformasyona

yol açma olasılığı artmaktadır. Sporadik MTC'lerin bir alt tipi RET'i aktive eden somatik mutasyonlar içermektedirler [70].

2.5.3. İyi Diferansiye Tiroid Kanserler

2.5.3.1. Papiller Tiroid Kanseri

PTC en sık görülen tiroid kanseri olup, iyi differansiye tiroid malignitelerinin %70-90'ından sorumludur. PTC multifokal olmaya ve hem tiroid bezi içinde hem de tiroid kapsülü ve boyundaki komşu yapıları lokal olarak invaze etmeye eğilimlidir. Lenfatik sistem yoluyla yayılmaya eğilimlidir, ancak özellikle kemik ve akciğere olmak üzere metastaz yapabilmektedir. Tümörün rölatif olarak yavaş büyümesinden dolayı, anlamlı oranda pulmoner metastaz kitlesi bazen çok az semptom oluşturarak gelişebilmektedir. Papiller Kanserlerin çoğu erken evrelerde tanımlanır (>%80 evre I veya II) ve beklenen yaşam süresine benzer bir yaşam eğrisiyle mükemmel bir prognoza sahiptir. Mortalite evre IV hastalıkta (uzak metastazlar) belirgin olarak artar, bu grup hastalarını sadece %1'ini oluşturmaktadır.

2.5.3.2. Folliküler Tiroid Kanseri

Benign ve malign tiroid neoplazilerinin ayırımı büyük oranda damar, sinir ve komşu dokulara olan invazyon bulgusuna göre yapıldığından, İİABX ile FTC kemik, akciğer ve santral sinir sistemi metastazına yol açacak hematogen yayılım yapmaya eğilimlidir. Kısmen hastaların büyük çoğunluğunun evre 4'de başvurmasından dolayı FTC'nin mortalite hızı PTC kadar hoşnut edici değildir. Yaşın >50 olması, primer tümörün boyutunun >4 cm olması, Hürtle hücre histolojisi ve belirgin vasküler invazyon varlığı kötü prognostik faktörleri oluşturmaktadır [71].

2.5.3.3. Medüller Tiroid Kanseri

MTC, sporadik veya familyal olabilir ve tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. MTC'nin üç familyal formu vardır; MEN-IIA, MEN-IIB ve MEN'nin diğer özelliklerini içermeyen familyal MTC. Genelde MTC, MEN-IIB'de, MEN-IIA'dan ve familyal olanı da sporadikden daha agresiftir. Yükselmiş serum kalsitonin düzeyleri rezidüel veya nüks hastalık için bir belirteç olarak işlev görmektedir. MTC'li bütün hastaların RET mutasyonları açısından incelenmesi mantıklıdır, çünkü aile bireylerinin genetik danışma alması ve test edilmesi bu

mutasyonların pozitif olduğu bireylerin saptanmasını sağlayacaktır. MTC'nin tedavisi esas olarak cerrahidir. Tiroid folliküler hücrelerinden gelişen tümörlerden farklı olarak, bu tümörler radyoaktif iyot tutmamaktadır. İlerlemiş hastalığı olanlarda eksternal radyasyon ve kemoterapi palyasyon sağlayabilmektedir.

2.5.3.4. Tiroid Kanserlerinin Anaplastik ve Diğer Formları

2.5.3.4.1. Anaplastik Tiroid Kanseri

ATC kötü diferansiye ve agresif bir kanserdir. Prognozu kötüdür ve çoğu hasta tanıdan sonraki 6 ay içinde ölmektedir. Bu tümörlerin undiferansiye olmasından dolayı radyoaktif iyot tutulumu sıklıkla önemsenmeyecek derecededir, ancak rezidüel tutulum varsa terapötik amaçla radyoaktif iyot denenebilmektedir. Antrasiklinler ve paklitaksel gibi multipl ajanlarla kemoterapi denenebilmekte, ancak genellikle etkisiz oldukları saptanmıştır. Eksternal radyoterapi denenebilir ve tümöre cevap varsa devam edilebilmektedir.

2.5.3.4.2. Tiroid Lenfoması

Tiroid bezinde Lenfoma çoğu kez Hashimoto Tiroiditi zemininde gelişmektedir. Hızla genişleyen tiroid kitlesi bu tanının olabileceğini düşündürmelidir. Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma tiroid lenfomasının en sık tiptir. Biyopsilerde küçük hücreli akciğer kanseri veya ATC' den ayrımını zorlaştırabilecek olan lenfoid hücre tabakaları görülmektedir. Bu tümörler eksternal radyasyona çoğu kez oldukça duyarlıdır. Tiroide lokalize hastalığın yayılımına neden olabileceğinden, başlangıç tedavisi olarak cerrahi rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Evreleme hastalığın tiroid dışında olduğuna işaret ediyorsa, diğer lenfoma tiplerinde kullanılan tedavi protokolleri uygulanmalıdır [71,72].

2.5.4. İyi Diferansiye Tiroid Kanserleri Tedavisi

2.5.4.1. Cerrahi Tedavi

İyi diferansiye tüm tiroid kanserleri, cerrahi olarak eksize edilmelidir. Cerrahi sırasında lenf bezi yayılımı da saptanabilir ve tutulan lenf bezi kaldırılabilir. Lobektomi düşük hipoparatiroidi insidansı ve rekürren laringeal sinirlerin hasarı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, rezidü lob varlığında TG düzeylerinin takibi veya tüm vücut I131 sintigrafisi yapılması mümkün değildir.

Ayrıca, eğer son evreleme veya sonraki takiplerde radyoaktif iyot sintigrafisi veya tedavisi gerekirse kalan tiroid dokusunun kaldırılması için cerrahi girişim tekrarı gereklidir. Bu nedenle hemen hemen tüm hastalarda totale yakın tiroidektomi tercih edilmekte; bu yaklaşımda cerrahın tecrübesi iyi ise komplikasyon oranı kabul edilir derecede düşük olmaktadır. Kalan tiroid dokusunun cerrahi sonrası radyoablasyonu ile birleştirildiğinde bu yaklaşım, hastalık nüksünü tespit etmek için yapılan radyoaktif iyot sintigrafisi ve tiroglobulin tayinini kolaylaştırmaktadır.

2.5.4.2. TSH Supresyon Tedavisi

Tümörlerin çoğu TSH'na cevap verdiği için, TSH' nun levotiroksin ile supresyonu tiroid kanseri tedavisinin esasını oluşturmaktadır. TSH supresyonu belirgin terapötik yarar sağladığından, TSH supresyonun optimal düzeyini tanımlayan prospektif çalışmalar yoktur. Makul hedef TSH' u, hastada mümkün olduğunca atriyal fibrilasyon, osteopeni, anksiyete ve tirotoksikozun diğer belirtileri gibi gereksiz yan etkiler oluşturmayacak düzeye kadar baskılamaktır. Nüks riski düşük olan hastalarda, TSH düşük fakat saptanabilir düzeye (0.1-0.5 IU/L) kadar baskılanmalıdır. Nüks riski yüksek olan veya bilinen metastatik hastalığı olan hastalarda, hafif tirotoksikoz için kuvvetli kontraendikasyon yok ise, TSH'nin tam olarak baskılanması endikedir. Burada aşırı tedaviden sakınmak serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri takip edilmelidir.

2.5.4.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

İyi diferansiye tiroid kanserleri, normal tiroid folliküler hücrelerinden daha az etkinlikte olsalar bile, radyoaktif iyot ile birleşmeye devam etmektedirler. Totale yakın tiroidektomi sonrası, özellikle tiroid loju ve paratiroid bezlerin çevresinde yeterli bir tiroid dokusu kalmaktadır. Sonuç olarak, kalan tiroid dokusunu elimine etmek ve rezidü tümör hücrelerini tedavi etmek için I131 ablasyonu gerekmektedir.

2.5.4.3.1. Radyoaktif İyot Tedavisi Endikasyonları

Postoperatif tiroid ablasyonu ve PTC veya FTC'nin bilinen rezidülerinin radyoaktif iyot ile tedavisi nüks oranını azaltmaktadır. Kalan normal tiroid dokusunun I131 ile ablasyonu ister tüm vücut iyot sintigrafisi ister TG ölçümü ile olsun nüks hastalığın saptanmasını kolaylaştırmaktadır. İyot alımı olan tümörler için, I131 tedavisi rölatif olarak az bir toksisite ile birlikte, rezidüel hastalığı azaltabilmekte veya

elimine edebilmektedirler. Tümör boyutu <1.5 cm olan evre 1 PTC'li hastaların çoğu, nüks ve mortalite riski çok düşük olduğundan radyasyon tedavisine gerek olmadan sadece tiroksin supresyonu ile güvenli bir şekilde tedavi edilebilirler. Daha büyük Papiller Tümörlerde, komşu lenf bezi yayılımında, FTC'de ve metastaz varlığında tiroid ablasyonu ve radyoaktif iyot tedavisi genellikle endikedir.

2.5.4.4. Radyoiyot I 131 Tiroid Ablasyon Tedavisi

Yukarıda bahsedildiği gibi geri kalan normal tiroid dokusu küçük olduğu zaman radyoablasyon daha etkili olduğundan, tiroid ablasyonu için I131 kullanımına karar verilmesi cerrahi yaklaşım ile koordine edilmelidir. Tipik strateji, hastanın ameliyattan sonraki birkaç hafta için iodotironin (25 mcg günde 2 veya 3 kez) ile tedavi edilmesi ve daha sonra kesilmesidir. İdeal olarak TSH düzeyi 3-4 haftanın üzerinde >50 IU/L'ye çıkmalıdır. TSH' nın yükseleceği düzeyi başlıca cerrahi sonrası kalan normal tiroid dokusunun miktarı belirlemektedir. Yüksek doz radyoaktif iyot tedavisini takiben, muhtemel metastatik hastalığı tanımlamak için tüm vücut sintigrafisi yararlı olmaktadır [73].

2.5.4.5. Tüm Vücut Tiroid Sintigrafisi Takibi ve Tiroglobulin Tayini

Başlangıç tüm vücut sintigrafisi cerrahi ve tiroid ablasyonundan 6 ay sonra yapılmalıdır. Tiroid kanserlerinin takip yönetimi için strateji, I 131 tutulumunu uyaran rekombinant insan TSH' nın (rhTSH) kullanılmasıyla ve nüks veya rezidüel hastalığı saptamada kullanılan TG'nin tayin metodlarının sensitivitesinin artmasıyla değişmiştir. Tiroid ablasyonundan sonra rhTSH, hastanın tiroid hormon alımı kesilmeden I131 tutulumunu uyarmak için kullanılabilir, ancak hipotiroidi semptomları ve uzamış TSH uyarımına bağlı tümör büyümesi ile ilişkilidir. Halen rhTSH'nın terapötik dozlardaki I131 ile kullanım izni olmadığından, bu yaklaşım hastalık nüksü açısından düşük risk altındaki hastalar için önerilmektedir. Alternatif olarak, I131 tedavisi gerektirmesi muhtemel olan hastalarda TSH' u artırmak için tiroid hormon kesilmesinin geleneksel yaklaşımı kullanılabilir. Bu yaklaşımda TSH'nın, daha çabuk artmasını sağlamak için hastaya verilen levotiroksin (T4) daha çabuk temizlenen iodotironin (T3 ile değiştirilir) TSH, TG düzeylerini uyardığı için rhTSH verildikten veya tiroid hormon kesilmesine bağlı olarak TSH arttıktan sonra TG ölçümü yapılmalıdır.

Ablasyondan sonra rezidüel hastalığın klinik bulgusu olmayan ve bazal TG <1 ng/ml olan düşük riskli hastalarda giderek artan kanıtlar ablasyondan 1 yıl sonra radyoaktif sintigrafisine gerek kalmadan rhTSH-stimüle TG seviyesinin kullanımını desteklemektedir. Eğer stimüle TG seviyesi düşükse (<2 ng/ml) ve ideal olarak saptanamaz düzeyde ise, bu hastalar supresif tedavi ve 6-12 ayda bir stimüle edilmemiş TG seviyeleri ile takip edilebilirler. Bu hastalarda TG antikorlarının yokluğu doğrulanmalıdır. Diğer yandan, tüm vücut sintigrafisinde rezidüel hastalığı olan veya yüksek TG seviyesi olanlarda ilave I131 tedavisi gerekir. Ayrıca çoğu yazar sintigrafi negatif, TG pozitif (TG >5-10 ng/ml) hastalarda, çoğu yüksek doz I131 tedavisinden yarar gördüğü için, radyoaktif iyot tedavisinin önermektedirler. Radyoaktif iyoda ek olarak, eksternal ışın radyoterapisi de spesifik metastatik lezyonların tedavisi için, özellikle kemik ağrıları ve tehdit edici nörolojik lezyonlar (örn. vertebral metastaz) olduğunda kullanılabilmektedir [74].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif olarak tasarlanmış olup Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Etik Kurulu tarafından 16 Şubat 2017 tarihinde 2017/03-25 karar numarası 3072-GOA ile onaylanmıştır.

Çalışmaya DEÜTF Endokrinoloji Polikliniği'nde takipli ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 966 hasta dahil edilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne 01.01.2014-01.01.2016 tarihleri arasında başvuran ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan tüm hastalar retrospektif olarak hastane elektronik bilgi sisteminden taranmıştır.

Çalışmamızda DEÜTF Endokrinoloji polikliniği'nde kayıtlı, 18 yaşını doldurmuş, uzman klinisyenler tarafından tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan, klinik, laboratuvar ve tiroid ultrasonu takibi altındaki hastaların retrospektif olarak klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri incelenmiştir.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİABX) yapılan tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri, otoimmün antikorları, tiroidin ultrasonografik bulguları, tiroidden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi patolojisi, hastaya tiroidektomi yapılmışsa cerrahi patolojisi incelendi ve SPSS 22.0 Programı kullanarak hastalar ile ilgili yukarıda sayılan bütün bilgiler sisteme aktarılmıştır.

Tiroid ince iğne biyopsisi veya tiroidektomi cerrahi patolojik sonucu benign ve malign olan ve ultrasonografik bulgulara göre Otoimmün Tiroidit olan hastalar: cinsiyet, yaş, tiroid fonksiyon testleri (fT3, fT4 ve TSH), dominant nodülün çapı, dominant nodülün tarafı, multinodüler guatrın olup olmaması, tiroid ultrasonundaki tiroid nodüllerinin ekojenitesi (hipoekoik, hiperekoik, izoekoik), nodüllerin sınırlarının düzenli/düzensiz olup olmaması, nodüllerin içerik özellikleri (kistik, benign/malign kalsifikasyon) parametrelere göre ayrı olarak incelenmiştir. Bu çalışmamızda Otoimmün Tiroiditi olan hastalar tiroidin ultrasonografik sonuçlarına göre tanımlanmıştır.

Çalışmamıza dahil olan 999 hastadan 33'ünün düzenli olarak poliklinik takiplerine gelmedikleri gibi tiroid araştırmaları sonucunun belli olmaması nedeniyle bu 33 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Düzenli olarak poliklinik takiplerine gelen

ve kliniği, görüntülemesi, tiroid ultrasonu ve laboratuvar sonuçları değeriendirilen 966 hastadan 764'ü kadın (%79.1), 202'si erkek (%20.9) olarak toplam 966 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşı en az 18 en fazla 89, ortalama yaş 52 olarak hesaplanmıştır.

3.1. İstatistiksel Değeriendirme

Verilerin analizi konusunda; Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerieleri ile sunulmuştur. Sonuç ve Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit hasta gruplarının hasta özellikleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Sonuç ve eşlik eden Otoimmün Tiroidit hasta gruplarının yaş, fT4, TSH, ATG, ATPO ve dominant nodul çapı ölçümleri ölçüm değerieleri arasındaki farkın analizinde t testi kullanılmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerieleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurup tiroidden ince iğne biyopsisi yapılan 999 hastadan 33'ünün düzenli olarak poliklinik takiplerine gelmediği için tiroid araştırmaları sonucunun belli olmaması nedeniyle bu 33 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Düzenli olarak poliklinik takiplerine gelen ve kliniği, görüntülemesi, tiroid ultrasonu ve laboratuvar sonuçları değerlendirilen 966 hastadan 764'ü kadın (%79.1), 202'si erkek (%20.9) olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaşı en az 18 en fazla 89, ortalama yaş $52,16 \pm (12,91)$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7.Ölçümlerinin Betimsel istatistikleri

Ölçüm	n	Ortalama	s.s	Minimum	Maksimum
ft4	877	0,86	0,19	0,00	2,08
TSH	938	2,00	4,57	0,01	73,58
ATG	396	44,45	206,03	0,00	2510,00
ATPO	557	92,41	230,19	0,00	1000,00
Dominant Nodul Çapı	930	19,27	9,49	0,00	72,00
Yaş	966	52,16	12,91	18,00	89,00

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının ft4 ölçümü ortalama değerlerinin $0,86 \pm (0,19)$ olduğu tespit edilmiştir. TSH ortalama değerlerinin $2,00 \pm (4,57)$ olduğu tespit edilmiştir. ATG ortalama değerlerinin $44,45 \pm (206,03)$ olduğu tespit edilmiştir. ATPO ortalama değerlerinin $92,41 \pm (230,19)$ olduğu tespit edilmiştir. Dominant Nodul Çapı ortalama ölçüm değerlerinin $19,27 \pm (9,49)$ olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ortalama yaşlarının $52,16 \pm (12,91)$ olduğu görülmüştür.

Tablo 8.Hastaların Özellikleri 1

Cinsiyet	n	%
Kadın	764	79,1
Erkek	202	20,9
Total	966	100,0
TFT	n	%
Ötiroid	832	86,1
Hipo	46	4,8
Hiper	88	9,1
Total	966	100,0
MNG	n	%
Mng	720	74,5
Soliter	246	25,5
Total	966	100,0
Dominant Nodul Yeri	n	%
İstmus	42	4,3
Sağ	483	50,0
Sol	441	45,7
Total	966	100,0
Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit	n	%
Yok	687	71,1
Var	279	28,9
Total	966	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 79'nun kadın ve % 21'nin erkek hastalardan oluştuğu gözlemlenmiştir. Tiroid fonksiyon testi sonuçlarına göre hastaların % 86'nın ötiroid, % 5'nin hipo ve % 9'nun hiper tiroid olduğu görülmüştür. Hastaların % 75'nin MNG ve % 25'nin soliter nodülü olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda dominant nodülün yeri %4 ile istimus, % 50 ile sağ ve % 46 ile sol tarafta

olduğu tespit edilmiştir. Hastaların % 71'nin eşlik eden otoimmün tiroidinin olmadığı, % 29'nun eşlik eden otoimmün tiroidinin olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 9.Hastaların Özellikleri 2

Sınırlar Özellikleri	n	%
Düzenli	901	93,3
Düzensiz	65	6,7
Total	966	100,0
Nodul Ekojenitesi	n	%
İzo/Hiper	514	53,2
Hipoekoik	452	46,8
Total	966	100,0
Malign Kalsifikasyon	n	%
Yok	900	93,2
Var	66	6,8
Total	966	100,0
Benign Kalsifikasyon	n	%
Yok	899	93,1
Var	67	6,9
Total	966	100,0
Nodul Pur Kist	n	%
Hayır	959	99,3
Evet	7	0,7
Total	966	100,0
İç Yapısında Kist	n	%
Yok	685	70,9
Var	281	29,1
Total	966	100,0
Sonuç	n	%
Benign	859	88,9

Malign	107	11,1
Total	966	100,0

Hastaların %93'nün düzenli ve % 7'nin düzensiz sınır özellikleri olduğu tespit edilmiştir. Hastaların Nodul Ekojenitesi % 53 ile izo-hiper ve % 47'nin hiperekojen olduğu tespit edilmiştir. Hastaların % 93'nün malign kalsifikasyonun olmadığı ve % 7'nin malign kalsifikasyonun olduğu görülmüştür. Hastaların % 93'nün benign kalsifikasyonun olmadığı ve % 7'nin benign kalsifikasyonun olduğu görülmüştür.

Hastaların % 99'nun nodülünün pür kist olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların % 71'de içyapıda kist olmadığı ve %29'nda içyapıda kist olduğu tespit edilmiştir. Hastaların % 89'nun benign ve % 11'nin malign olduğu görülmüştür.

4.1. Hasta Sonuçlarına Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi

Hastaların Benign veya Malign olma durumlarına göre yaş, FT4, TSH, ATG, ATPO ve Dominant Nodul Çapı ölçümleri üzerinde etkili olmadığının incelenmesi amacı ile t testi analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ektedir.

Tablo 10.Hasta Sonuçlarına Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi

Ölçüm	Sonuç	n	Ortalama	s.s	t	p
Yaş	Benign	859	52,93	12,68	5,32	0,01
	Malign	107	45,98	13,18		
FT4	Benign	772	0,86	0,18	0,14	0,89
	Malign	105	0,86	0,21		
TSH	Benign	831	1,90	3,88	-2,00	0,04
	Malign	107	2,83	8,12		
ATG	Benign	324	53,77	226,78	1,91	0,06
	Malign	72	2,53	5,62		
ATPO	Benign	507	94,29	235,55	0,61	0,54
	Malign	50	73,36	166,95		
Dominant Nodul Çapı	Benign	826	18,93	9,00	-3,07	0,01
	Malign	104	21,96	12,49		

Hastaların Benign veya Malign olma durumlarına yaş ortalamalarının farklı olduğu, Malign olan hastaların ortalama yaşlarının Benign olan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($t=5,32, p=0,01$).

FT4 ölçümlerinin Benign veya Malign hasta gruplarına göre farklı olmadığı, Benign ve Malign hasta gruplarının ortalama FT4 düzeyleri benzerdir ($t=0,14, p=0,89$).

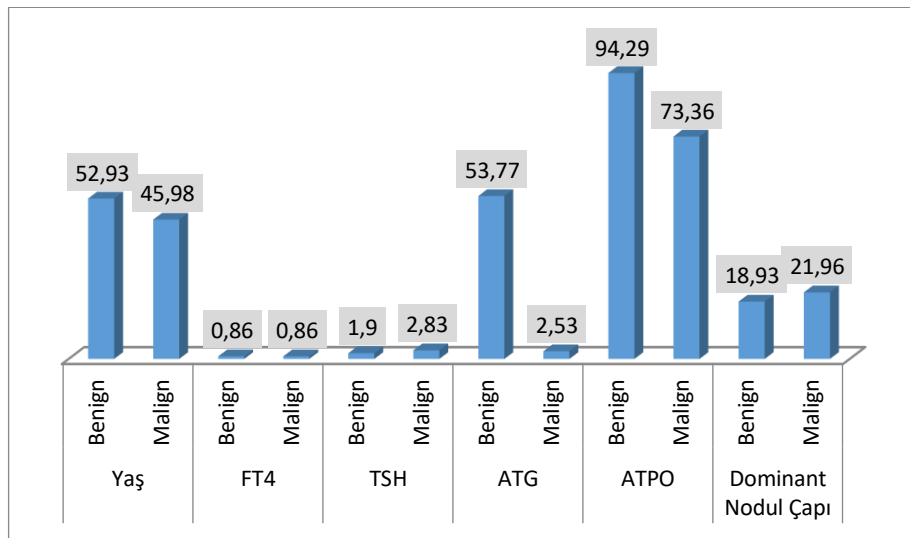
Hastaların Benign veya Malign olma durumlarına TSH ölçümlerinin farklı olduğu, Malign olan hastaların TSH ölçümlerinin Benign olan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-2,00, p=0,04$).

ATG ölçümlerinin Benign veya Malign hasta gruplarına göre farklı olmadığı, Benign ve Malign hasta gruplarının ortalama ATG düzeyleri benzerdir ($t=1,91, p=0,06$).

ATPO ölçümlerinin Benign veya Malign hasta gruplarına göre farklı olmadığı, Benign ve Malign hasta gruplarının ortalama ATPO düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür ($t=0,61, p=0,54$).

Hastaların Benign veya Malign olma durumlarına dominant nodül çapları üzerinde etkili olduğu, Malign olan hastaların dominant nodül çap ölçümlerinin Benign olan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-3,07, p=0,01$).

Şekil 6. Hasta Sonuçlarına Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi



4.2. Hasta Sonuçlarının Hasta Ve Hastalık Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

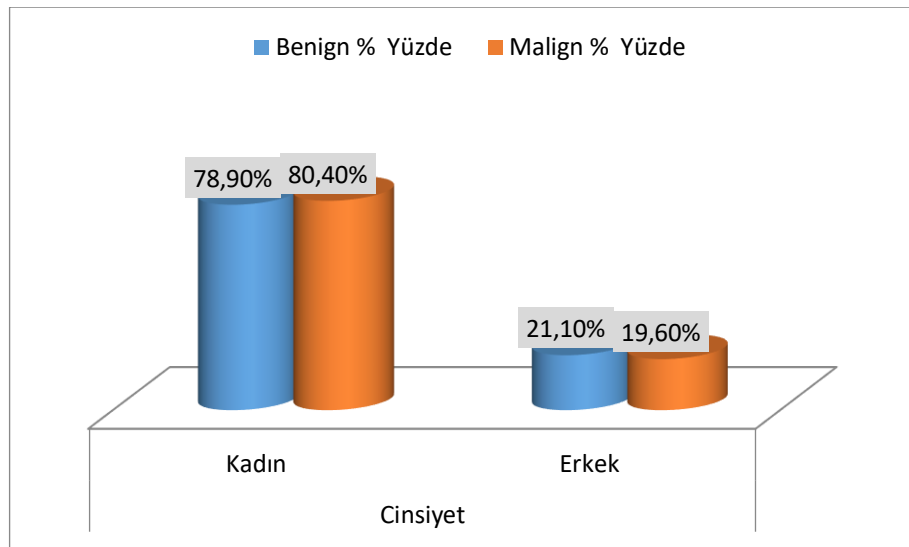
Hastaların Benign veya Malign olma durumlarının hastaların demografik özelliklerine göre farklı olup olmadığının incelenmesi amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar tablolarda özet olarak verilmektedir.

Tablo 11.Sonuç ve Cinsiyet

Sonuç		Cinsiyet		X^2	P
		Kadın	Erkek		
Benign	n	678	181	0,12	0,80
	% Yüzde	78,9%	21,1%		
Malign	n	86	21		
	% Yüzde	80,4%	19,6%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre cinsiyetlerine göre benzer olduğu, kadın ve erkek hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=0,12$, $p=0,80$).

Şekil 7.Sonuç ve Cinsiyet

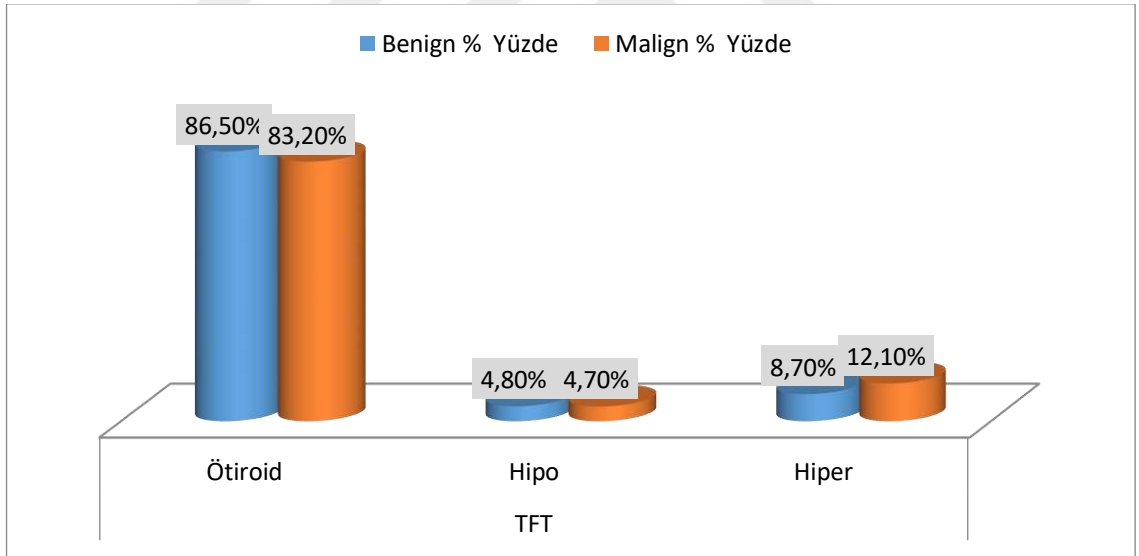


Tablo 12.Sonuç ve TFT

Sonuç		TFT			X^2	P
		Ötiroid	Hipo	Hiper		
Benign	n	743	41	75	1,34	0,51
	% Yüzde	86,5%	4,8%	8,7%		
Malign	n	89	5	13		
	% Yüzde	83,2%	4,7%	12,1%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre TFT sonuçlarına göre benzer olduğu, ötiroid, hipo ve Hiper troidi olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,34$, $p=0,51$).

Şekil 8.Sonuç ve TFT

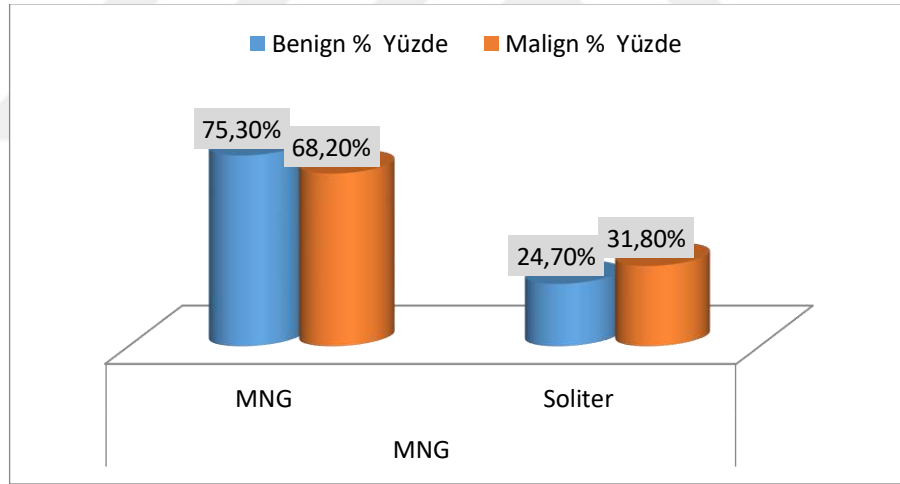


Tablo 13.Sonuç ve MNG

Sonuç		MNG		X^2	p
		MNG	Soliter		
Benign	n	647	212	2,52	0,13
	% Yüzde	75,3%	24,7%		
Malign	n	73	34		
	% Yüzde	68,2%	31,8%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre MNG sonuçlarına göre benzer olduğu, tekli ve çoklu nodülü olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=2,52$, $p=0,13$).

Şekil 9.Sonuç ve MNG

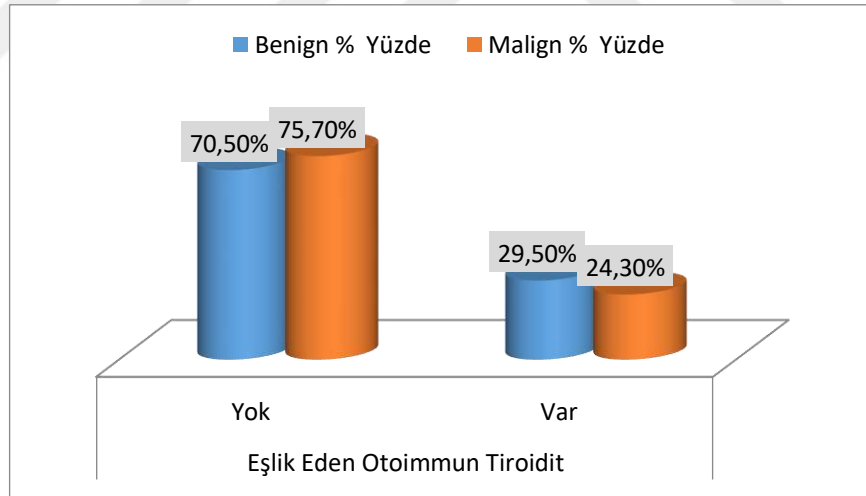


Tablo 14.Sonuç ve Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit

Sonuç		Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit		X^2	P
		Yok	Var		
Benign	n	606	253	1,23	0,31
	% Yüzde	70,5%	29,5%		
Malign	n	81	26		
	% Yüzde	75,7%	24,3%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre Eşlik Eden otoimmün tiroidit olma durumuna göre benzer oralarda olduğu, eşlik eden otoimmün tiroidit olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,23$, $p=0,31$).

Şekil 10.Sonuç ve Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit

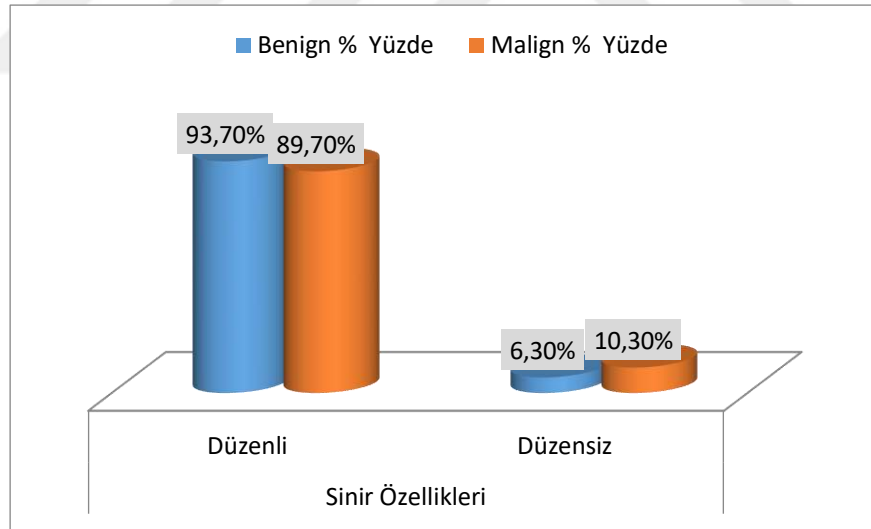


Tablo 15.Sonuç ve Sınır Özellikleri

Sonuç		Sınır Özellikleri		X^2	P
		Düzenli	Düzensiz		
Benign	n	805	54	2,41	0,15
	% Yüzde	93,7%	6,3%		
Malign	n	96	11		
	% Yüzde	89,7%	10,3%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarının sınır özelliklerine göre benzer oranlarda olduğu, sınır özellikleri düzenli ve düzensiz olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=2,41$, $p=0,15$).

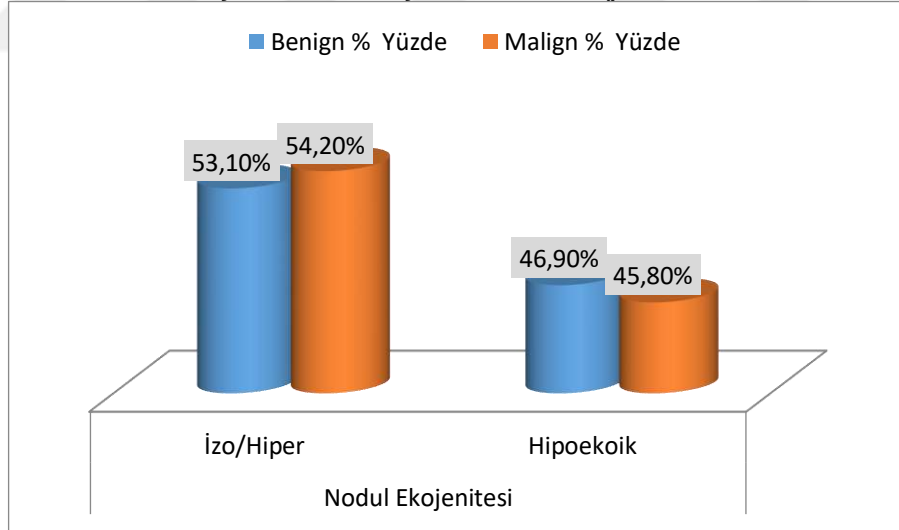
Şekil 11.Sonuç ve Sınır Özellikleri



Tablo 16.Sonuç ve Nodul Ekojenitesi

Sonuç		Nodul Ekojenitesi		X^2	P
		İzo/Hiper	Hipoekoik		
Benign	n	456	403	0,48	0,84
	% Yüzde	53,1%	46,9%		
Malign	n	58	49		
	% Yüzde	54,2%	45,8%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre Nodul Ekojenitesi olma durumuna göre benzer oranlarda olduğu, Nodul Ekojenitesi izo/hiper ve hipoekoik olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=0,48$, $p=0,84$).

Şekil 12.Sonuç ve Nodul Ekojenitesi

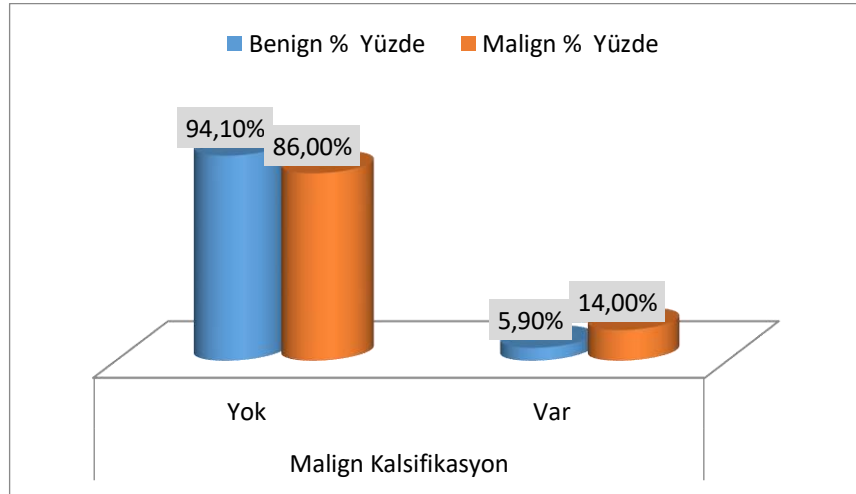
Tablo 17.Sonuç ve Malign Kalsifikasyon

Sonuç		Malign Kalsifikasyon		X^2	P
		Yok	Var		
Benign	n	808	51 ^a	9,76	0,01
	% Yüzde	94,1%	5,9%		
Malign	n	92	15 ^b		
	% Yüzde	86,0%	14,0%		

**a ve b farklı grupları göstermekle birlikte $b > a$*

Hastaların Benign ve Malign olma durumlarının Malign Kalsifikasyon sonuçlarının üzerinde etkili olduğu, Benign hasta grubunda tespit edilen Malign Kalsifikasyon olan hasta oranının, Malign hasta grubunda tespit edilen Malign Kalsifikasyon olan hasta oranına göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir($X^2=9,76$, $p=0,01$).

Şekil 13.Sonuç ve Malign Kalsifikasyon

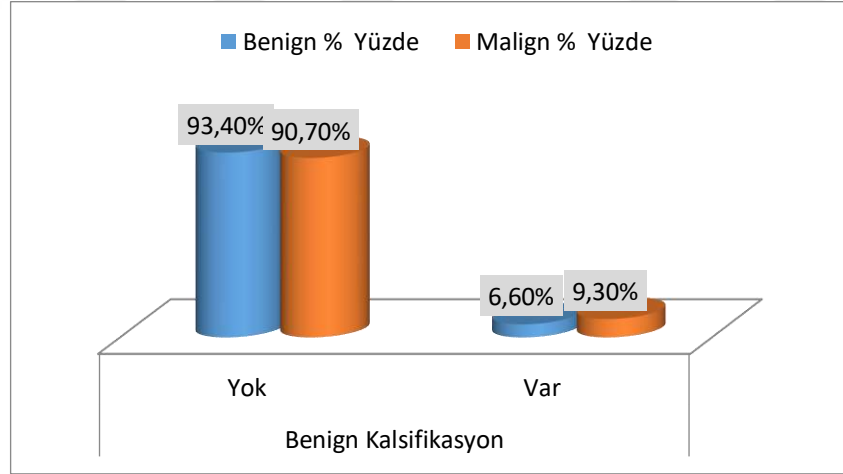


Tablo 18.Sonuç ve Benign Kalsifikasyon

Sonuç		Benign Kalsifikasyon		X^2	P
		Yok	Var		
Benign	n	802	57	1,08	0,31
	% Yüzde	93,4%	6,6%		
Malign	n	97	10		
	% Yüzde	90,7%	9,3%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre Benign Kalsifikasyon sonuçlarına göre benzer oralarda olduğu, Benign Kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,08$, $p=0,31$).

Şekil 14.Sonuç ve Benign Kalsifikasyon

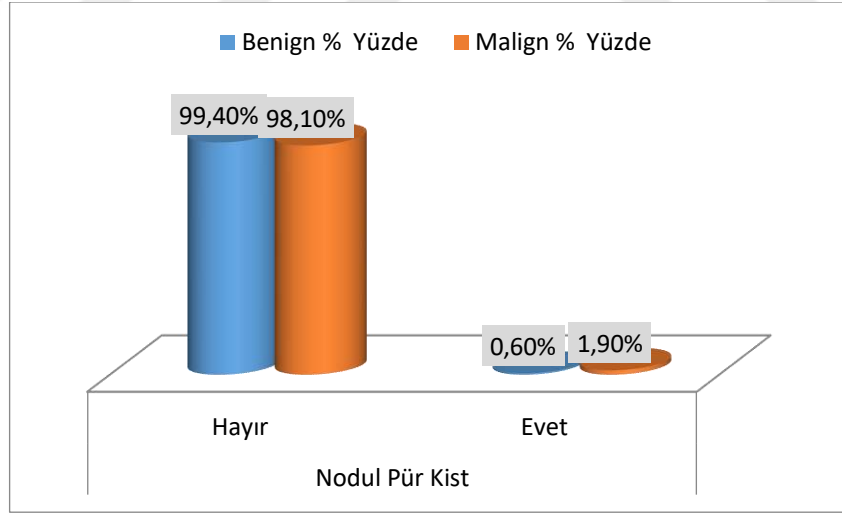


Tablo 19.Sonuç ve Nodul Pür Kist

Sonuç		Nodul Pür Kist		X^2	P
		Hayır	Evet		
Benign	n	854	5	2,19	0,18
	% Yüzde	99,4%	0,6%		
Malign	n	105	2		
	% Yüzde	98,1%	1,9%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarının nodülün pür kist olma veya olmama oranlarının benzer olduğu görülmektedir ($X^2=2,19$, $p=0,18$).

Şekil 15.Sonuç ve Nodul Pür Kist

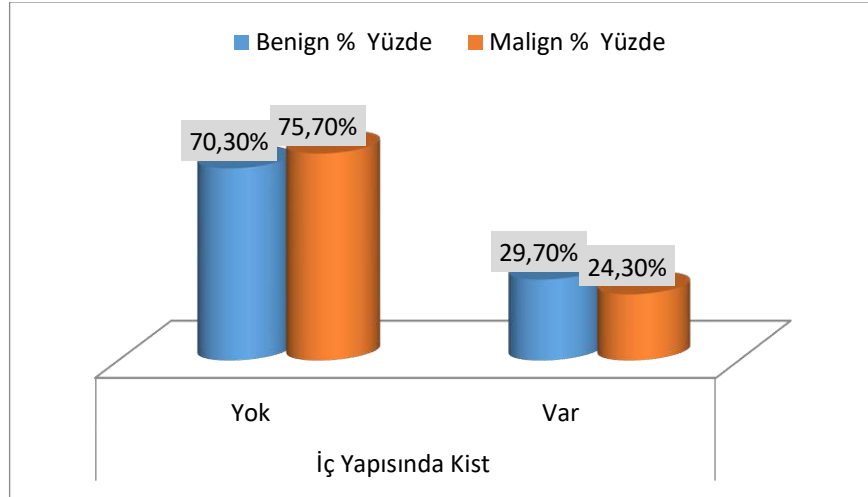


Tablo 20.Sonuç ve İç Yapıda Kist

Sonuç		İç Yapısında Kist		X^2	P
		Yok	Var		
Benign	n	604	255	1,34	0,26
	% Yüzde	70,3%	29,7%		
Malign	n	81	26		
	% Yüzde	75,7%	24,3%		

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre İç Yapısında Kist olma durumuna göre benzer oralarda olduğu, içyapıda kist olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,34$, $p=0,26$).

Şekil 16.Sonuç ve İç Yapıda Kist



4.3. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit Durumuna Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarına göre yaş, fT4, TSH, ATG, ATPO ve Dominant Nodul Çapı ölçümleri üzerinde etkili olmadığının incelenmesi amacı ile t testi analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ekteedir.

Tablo 21.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit Durumuna Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi

Ölçüm	Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit	n	Ortalama	s.s	t	p
Yaş	Yok	687	51,94	13,17	-0,84	0,40
	Var	279	52,71	12,26		
fT4	Yok	621	0,87	0,18	1,98	0,05
	Var	256	0,84	0,19		
TSH	Yok	667	1,52	2,81	-5,17	0,01
	Var	271	3,20	7,14		
ATG	Yok	292	2,91	6,44	-7,14	0,01
	Var	104	161,10	379,53		
ATPO	Yok	400	2,31	4,43	-18,88	0,01
	Var	157	321,96	339,06		
Dominant Nodül Çapı	Yok	661	19,58	9,45	1,56	0,12
	Var	269	18,51	9,57		

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarına yaş ortalamalarının farklı olmadığı, eşlik eden otoimmün tiroidi olan ve olmayan hastaların ortalama yaşlarının benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-0,84, p=0,40$).

fT4 ölçümlerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olan ve olmayan hasta gruplarına göre farklı olmadığı, eşlik eden otoimmün tiroidi olan ve olmayan hastaların fT4 düzeyleri benzerdir ($t= 1,98, p=0,05$).

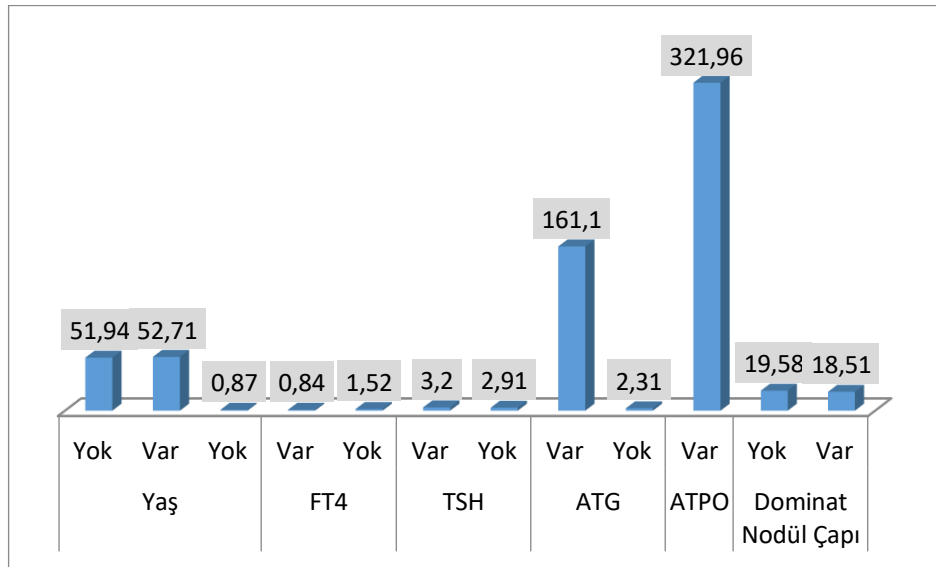
Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarına TSH ölçümlerinin farklı olduğu, eşlik eden otoimmün tiroidi olan hastaların TSH ölçümlerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-5,17, p=0,01$).

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarına ATG ölçümlerinin farklı olduğu, eşlik eden otoimmün tiroidi olan hastaların ATG ölçümlerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-7,14, p=0,01$).

ATPO ölçümlerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olan ve olmayan hasta gruplarına göre farklı olduğu, eşlik eden otoimmün tiroidi olan hastaların ortalama ATPO düzeylerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($t=-18,88, p=0,01$).

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarına dominant nodül çapları üzerinde etkili olmadığı, eşlik eden otoimmün tiroidi olan ve olmayan hastaların dominant nodül çap ölçümlerinin benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=1,56, p=0,12$).

Şekil 17. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidit Durumuna Göre Ölçümlerinin Farklılığının İncelenmesi



4.4. Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Olma Durumlarının Hasta Ve Hastalık Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarının hastaların demografik özelliklerine göre farklı olup olmadığının incelenmesi amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar tablolarda özet olarak verilmektedir.

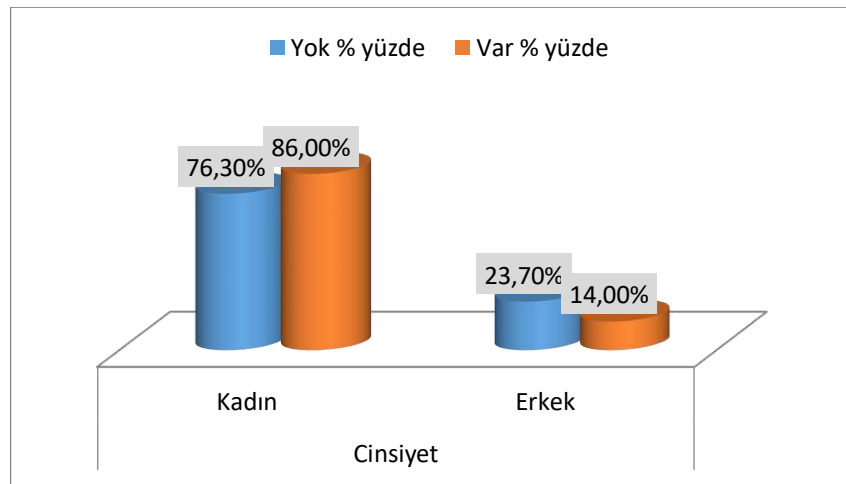
Tablo 22.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Cinsiyet

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Cinsiyet		X^2	p
		Kadın	Erkek		
Yok	n	524	163 ^b	11,40	0,01
	% yüzde	76,3%	23,7%		
Var	n	240	39 ^a		
	% yüzde	86,0%	14,0%		

**a ve b farklı grupları göstermekle birlikte b>a*

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarının hastaların cinsiyetlerine göre farklı olduğu, Erkek hastaların kadın hastalara göre daha düşük oranlarda eşlik eden otoimmün tiroidi oldukları tespit edilmiştir ($X^2=11,40$, $p=0,01$).

Şekil 18.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Cinsiyet



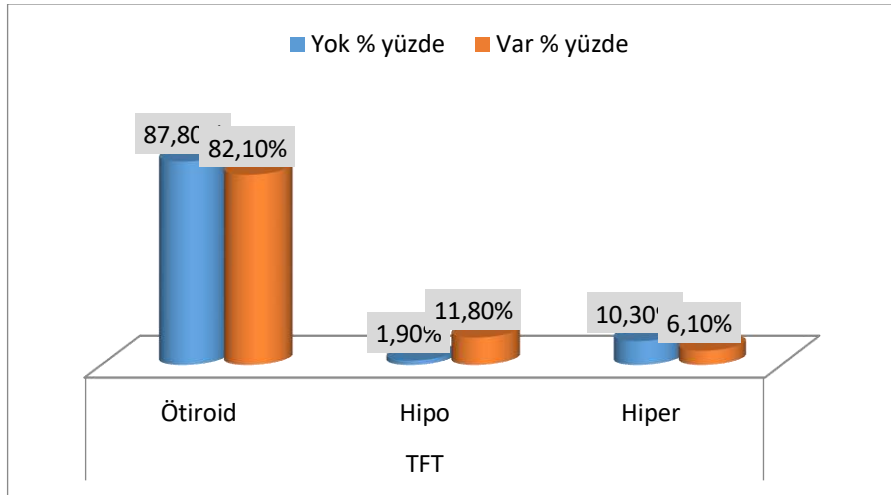
Tablo 23.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve TFT

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		TFT			X^2	p
		Ötiroid	Hipo	Hiper		
Yok	n	603 ^a	13 ^a	71 ^b	45,79	0,01
	% yüzde	87,8%	1,9%	10,3%		
Var	n	229 ^a	33 ^b	17 ^a		
	% yüzde	82,1%	11,8%	6,1%		

**a ve b farklı grupları göstermekle birlikte b>a*

Hastaların eşlik eden otoimmün tiroidi olma durumlarının hastaların TFT sonuçlarına göre farklı olduğu, hipo grubu hastaların daha yüksek oranda eşlik eden otoimmün tiroidi olduğu, hiper grubunda daha yüksek oranda eşlik eden otoimmün tiroidi olmadığı tespit edilmiştir. Ötiroid grubunda ise eşlik eden otoimmün tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($X^2=45,79$, $p=0,01$).

Şekil 19.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve TFT

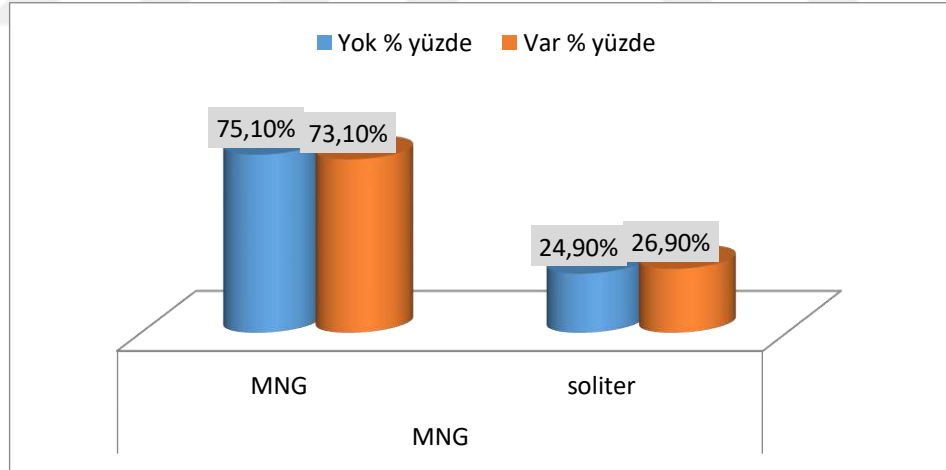


Tablo 24.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve MNG

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		MNG		X^2	p
		MNG	Soliter		
Yok	n	516	171	0,41	0,52
	% yüzde	75,1%	24,9%		
Var	n	204	75		
	% yüzde	73,1%	26,9%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının MNG sonuçları üzerinde etkili olmadığı, MNG ve Soliter grubu hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer olduğu tespit edilmiştir($X^2=0,41$, $p=0,52$).

Şekil 20.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve MNG

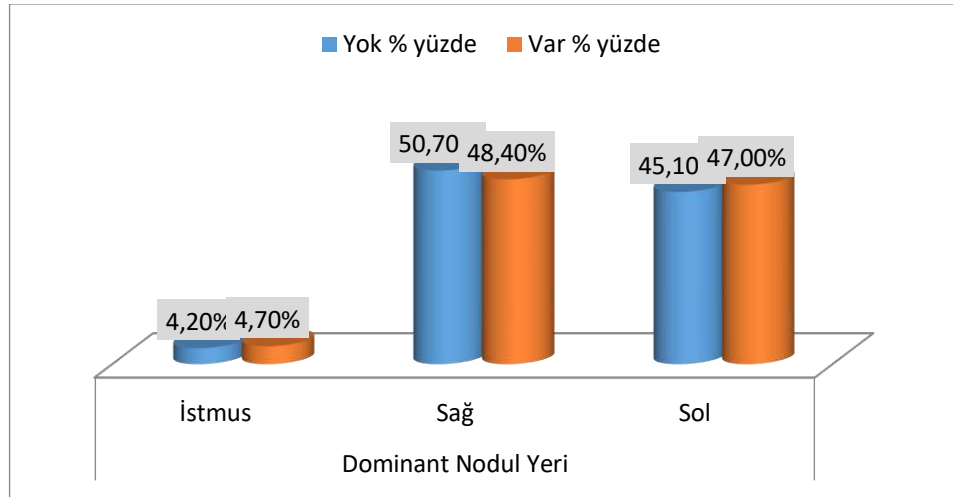


Tablo 25.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Dominant Nodul Yeri

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Dominant Nodul Yeri			X^2	p
		İstmus	Sağ	Sol		
Yok	n	29	348	310	0,44	0,80
	% yüzde	4,2%	50,7%	45,1%		
Var	n	13	135	131		
	% yüzde	4,7%	48,4%	47,0%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının dominant nodul yeri üzerinde etkili olmadığı, dominant nodül yeri İstmus, sağ ve sol bölgede olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer olduğu tespit edilmiştir($X^2=0,44$, $p=0,80$).

Şekil 21.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Dominant Nodul Yeri

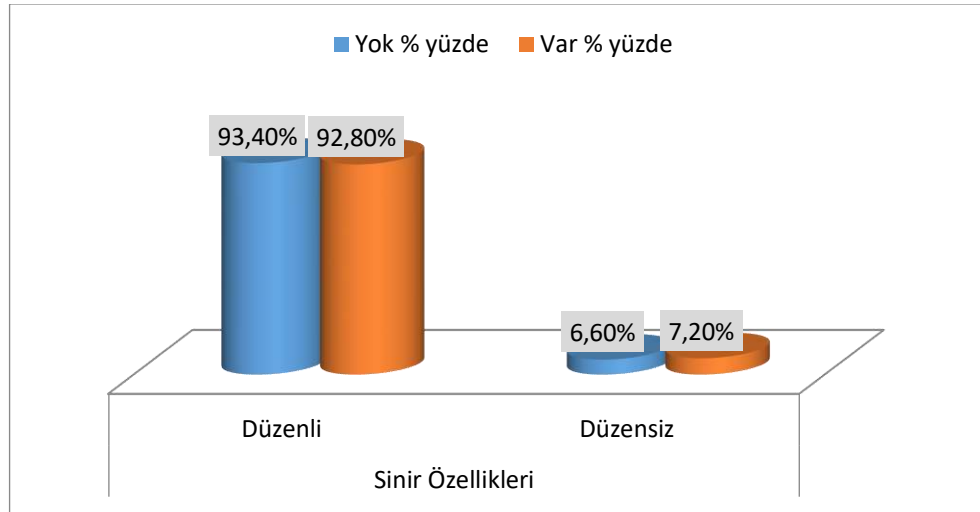


Tablo 26.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sınır Özellikleri

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Sınır Özellikleri		X^2	p
		Düzenli	Düzensiz		
Yok	n	642	45	0,12	0,78
	% yüzde	93,4%	6,6%		
Var	n	259	20		
	% yüzde	92,8%	7,2%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının sınır özellikleri üzerinde etkili olmadığı, sınır özellikleri düzenli ve düzensiz olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=0,12$, $p=0,78$).

Şekil 22.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sınır Özellikleri

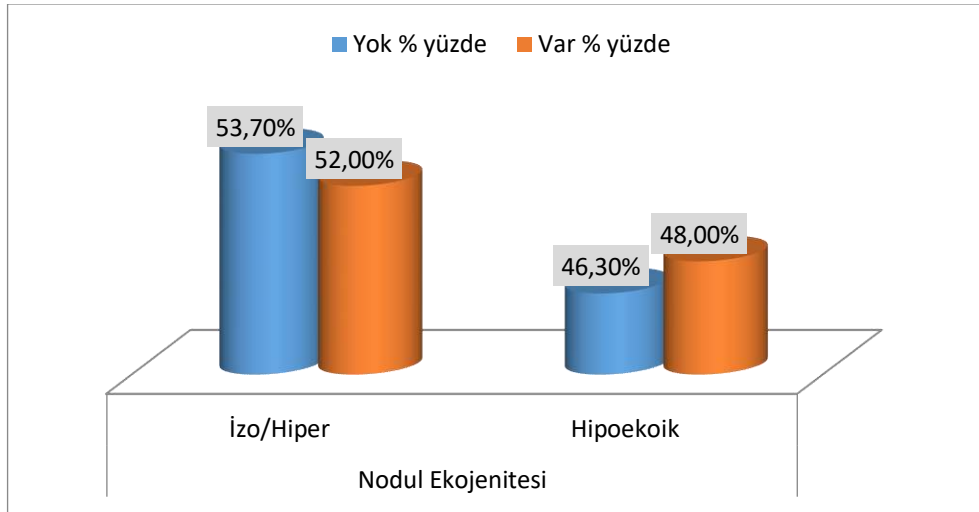


Tablo 27.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Ekojenitesi

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Nodul Ekojenitesi		X^2	p
		İzo/Hiper	Hipoekoik		
Yok	n	369	318	0,24	0,67
	% yüzde	53,7%	46,3%		
Var	n	145	134		
	% yüzde	52,0%	48,0%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının Nodul Ekojenitesi üzerinde etkili olmadığı, izo/hiper ve hipoekoik nodul ekojenitesi olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=0,24$, $p=0,67$).

Şekil 23.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Ekojenitesi

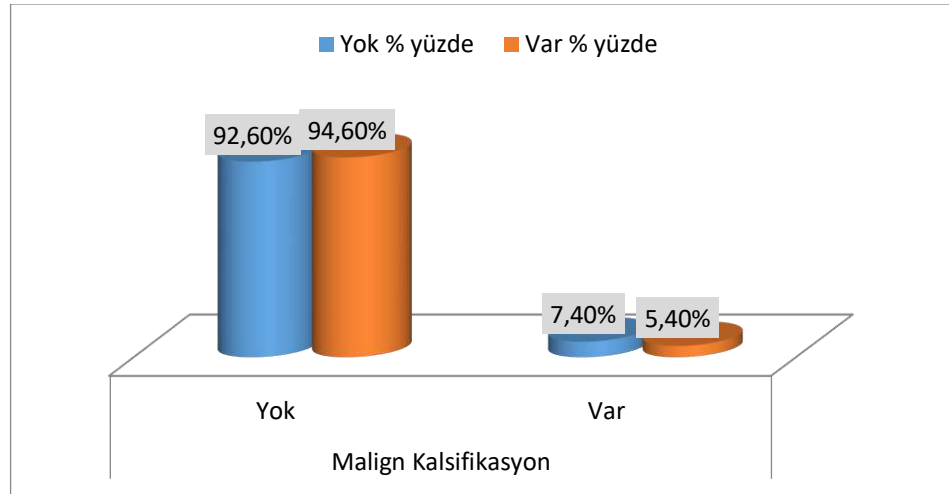


Tablo 28.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Malign Kalsifikasyon

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Malign Kalsifikasyon		X^2	p
		Yok	Var		
Yok	n	636	51	1,30	0,32
	% yüzde	92,6%	7,4%		
Var	n	264	15		
	% yüzde	94,6%	5,4%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının Malign Kalsifikasyon olma durumları üzerinde etkili olmadığı, Malign Kalsifikasyon olan veya olmayan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=1,30$, $p=0,32$).

Şekil 24.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Malign Kalsifikasyon

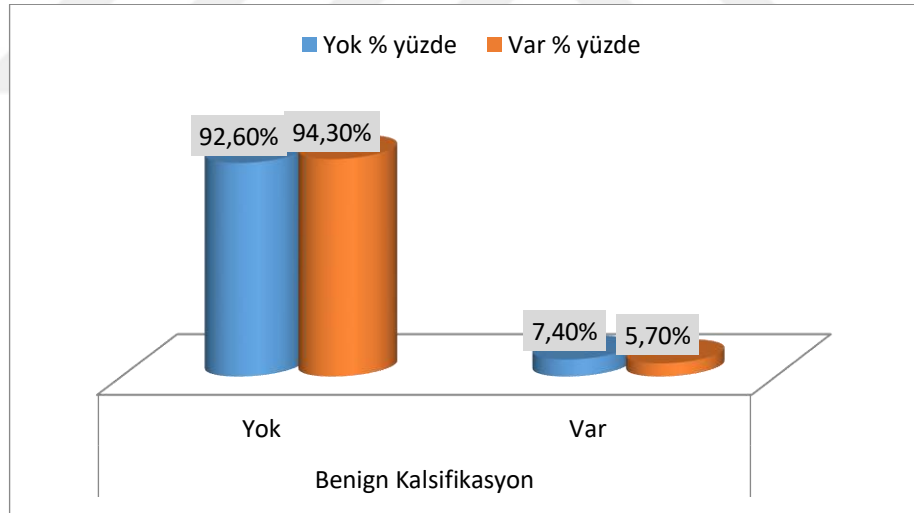


Tablo 29.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Benign Kalsifikasyon

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Benign Kalsifikasyon		X^2	p
		Yok	Var		
Yok	n	636	51	0,88	0,40
	% yüzde	92,6%	7,4%		
Var	n	263	16		
	% yüzde	94,3%	5,7%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının Benign Kalsifikasyon olma durumları üzerinde etkili olmadığı, Benign Kalsifikasyon olan veya olmayan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=0,88$, $p=0,40$).

Şekil 25.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Benign Kalsifikasyon

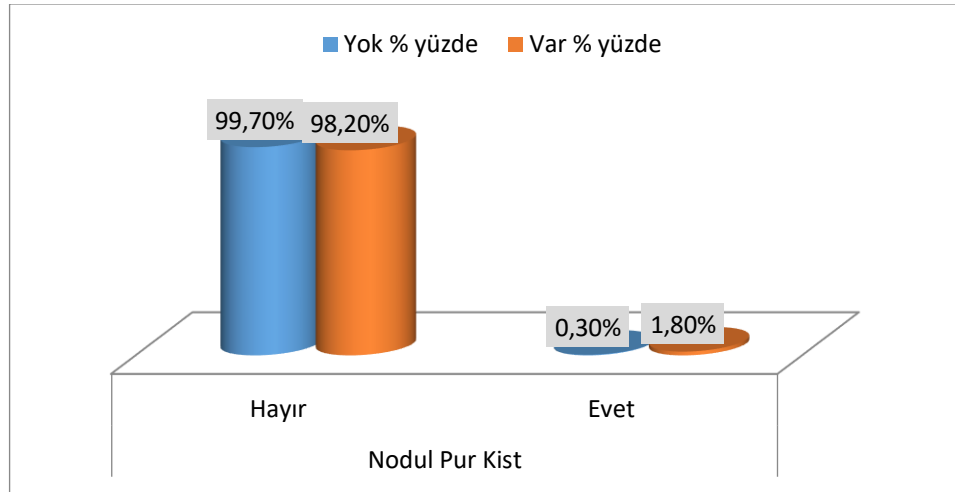


Tablo 30.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Pur Kist

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Nodul Pur Kist		X^2	p
		Hayır	Evet		
Yok	n	685	2 ^a	6,20	0,01
	% yüzde	99,7%	0,3%		
Var	n	274	5 ^b		
	% yüzde	98,2%	1,8%		

Hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının nodülün pür kist olma durumları üzerinde etkili olduğu, nodülün pür kist olan hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma oranlarının nodülün pür kist olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($X^2=6,20$, $p=0,01$).

Şekil 26.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Nodul Pur Kist



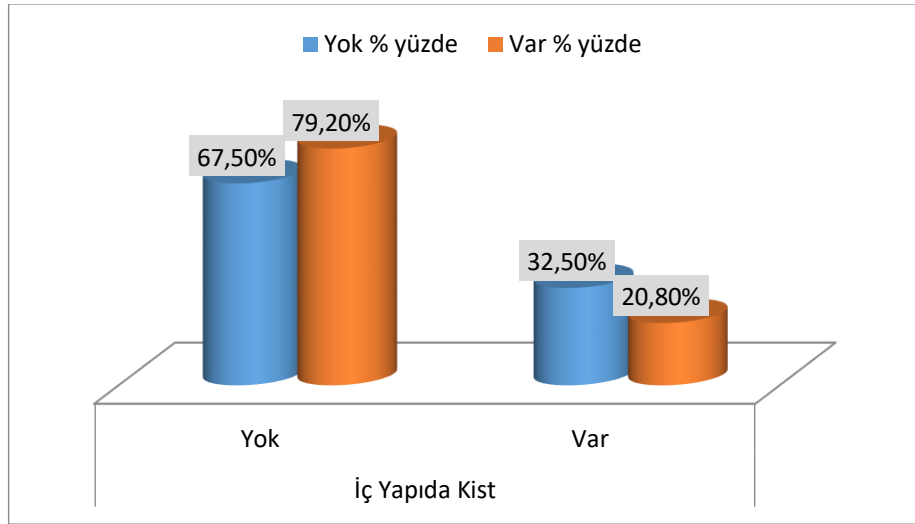
Tablo 31.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve İç Yapıda Kist

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		İç Yapıda Kist		X^2	p
		Yok	Var		
Yok	n	464	223 ^b	13,10	0,01
	% yüzde	67,5%	32,5%		
Var	n	221	58 ^a		
	% yüzde	79,2%	20,8%		

**a ve b farklı grupları göstermekle birlikte $b > a$*

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının içyapıda kist olma durumları üzerinde etkili olduğu, içyapıda kist olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma oranlarının içyapıda kist olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($X^2=13,10$, $p=0,01$).

Şekil 27.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve İç Yapıda Kist

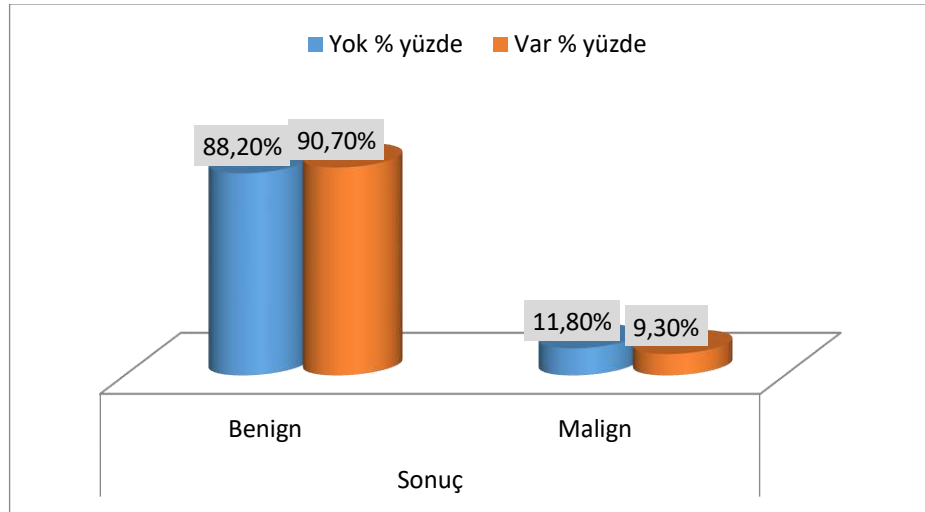


Tablo 32.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sonuç

Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi		Sonuç		X^2	p
		Benign	Malign		
Yok	n	606	81	1,23	0,31
	% yüzde	88,2%	11,8%		
Var	n	253	26		
	% yüzde	90,7%	9,3%		

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının sonuçlar üzerinde etkili olmadığı, Benign veya Malign sonucu olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=1,23$, $p=0,31$).

Şekil 28.Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi Ve Sonuç



5. TARTIŞMA

National Cancer Institute (NİH) ve Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) yeni verilerine göre 2006-2012 yılları arasında Tiroid Kansерinden 5 yıllık sağ kalım oranı %98.1 olarak hesaplanmış, bu olguların içinde lokalize Tiroid Kansерinde 5 yıllık sağ kalım oranı: %99.9, bölgesel lenf nodlarına yayılmış Tiroid Kansерinden 5 yıllık sağ kalım oranı: %97.8, uzak metastazlı Tiroid Kansерinde 5 yıllık sağ kalım oranı: %55.3, evrelenmemiş Tiroid Kansерinde 5 yıllık sağ kalım oranı %88.2.

2016 yılında 64.300 yeni Tiroid Kanseri olgusu (toplam olgunun %3.8'i), 2016 yılında Tiroid Kansерinden ölüm sayısı 1.980 (bütün kanserlerden oluşan ölümlerin %0.3'ü) olarak sayılmıştır.

SEER verilerine göre Tiroid Kanseri tanısı yaşı: 45-54 (ort.51 yaş), Tiroid Kansерinden ölüm yaşı 75-84 (ort.73 yaş), bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşlarının $52,16 \pm (12,91)$ olduğu ve patolojik sonucu malign olan hastaların ortalama yaşlarının $45.98 \pm (13,18)$ olduğu görölmüşür.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurup tiroid ince iğne biyopsisi yapılan 966 hastadan 764'ü kadın (%79.1), 202'si erkek (%20.9) olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaşı en az 18 en fazla 89, ortalama yaş $52,16 \pm (12,91)$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %89'nun benign ve %11'nin malign olduğu görölmüşür. Hastaların %71'nin eşlik eden otoimmün tiroidinin olmadığı, % 29'nun eşlik eden otoimmün tiroidinin olduğu tespit edilmiştir.

Son yıllarda bütün dünyada tiroid kanserinin görölme insidansı devamlı artmaktadır, Pellegriti ve ark. yaptığı bir çalışmada tiroid kanserinin artışında etkili olan olası nedenleri belirtmek açısından yapılmıştır [75].

Çalışmamızda hastaların Benign veya Malign olma durumlarına yaş ortalamalarının farklı olduğu, Malign olan hastaların ortalama yaşlarının Benign olan

hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($t=5,32,p=0,01$). Bu sonuç preklinik evrede olan küçük kanserinin saptanmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Tiroid kanseri gençlerde (<20 yaş) veya yaşlılarda (>65 yaş) kötü prognoz ile ilişkilidir. Tiroid kanserleri erkeklere göre kadınlarda iki kat daha fazladır, fakat erkek cinsiyeti kötü prognoz ile ilişkilidir. İlave önemli risk faktörleri çocukluk çağında baş ve boyun ışınlaması, büyük nodül boyutu (>4 cm), lokal tümör fiksasyonu veya lenf nodülü invazyonu kanıtı ve metastaz varlığıdır.

Pellegriti ve ark. yaptığı çalışmasında dünyada tiroid kanserinin görülme insidansı devamlı artmasının üzerine, preklinik evrede küçük kanserlerin saptanması, büyük tümörlerin daha fazla görülmesi, cinsiyet farklılıklarının ve popülasyonun artmasının etkili olabileceği savunmaktadırlar.

Diğer taraftan tiroid kanseri mortalitesinin erken teşhis ve daha iyi tedavilere rağmen azalmak yerine arttığını görmekteyiz. Sanayileşmiş hayat tarzının ve çevresel karsinojenlerinin tiroid bezi üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir.

Potansiyel karsinojenler içinde tıbbi radyasyona maruziyet en büyük risk faktörü olduğu görülmektedir. İyot alımının artması ve kronik otoimmün hastalıkları görülme oranı da dışlanamaz, aynı zamanda da obezite prevalansının artmış olması da tiroid hastalıkları için spesifik değildir.

Sonuç olarak tiroid kanserinin artmış insidansı daha duyarlı tanısal prosedürler nedeniyle gerçek artışın ve popülasyonun radyasyona maruz kalmasından ve diğer daha tanınmamış karsinojenler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [75].

Tiroid kanserlerinin nedenleri olarak genetik yatkınlık, özellikle çocukluk döneminde baş-boyuna radyoterapinin uygulanması, yaygın iyonize radyasyona maruz kalınması (nükleer kaza, atom bombası gibi). En önemli prognostik faktörler yaş, cinsiyet, uzak metastaz, histolojik tip, tümörün çapı, lenf bezi metastazı ve ekstratiroidal invazyondur.

Çalışmamızda hastaların Benign veya Malign olma durumlarına TSH ölçümlerinin farklı olduğu, Malign olan hastaların TSH ölçümlerinin Benign olan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-2,00,p=0,04$).

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre TFT sonuçlarına göre benzer olduğu, ötiroid, hipo ve Hiper troidi olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,34$, $p=0,51$).

TSH yüksekliğinin tiroid kanserini saptamada ek bir marker olarak kullanılabileceğini öne süren birçok çalışma mevcuttur. Hüsniye ve ark. yaptığı restrospektif bir çalışmada 1433 ve ötiroid olan tiroidektomili ve farklı Bethesda kategorilerine göre sınıflandırılmış toplam 1433 sayıda ötiroid ve tiroidektomili hastanın toplam 3206 benign ve malign tiroid nodüllerinin TSH sonuçlarına bakıldığında, patolojik sonucu malign ve şüpheli malign olan hastaların benign hastalara göre TSH düzeyinin daha yüksek olduğu ($p<0.05$) ve patolojik sonucu benign olan hastaların TSH düzeyinin daha düşük olduğu saptanmış.

Aynı çalışmada nodüler guatrı olan hastalarda TSH yüksekliğinin tiroid malignitesi riski ile ilişkisinin olabileceği ve yüksek TSH düzeyinin tiroid malignitesi riskini artırdığı ileri sürülmektedir [76].

Fiore ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da yüksek TSH düzeyinin yüksek tiroid riski açısından anlamlı ilişki bulunmuştur. Toplam 10178 ve İİABX yapılmış olan hastalar benign ve malign olarak değerlendirilmiş, ameliyat olmuş 942 hastadan (521 benign tiroid nodüler hastalık ve 421 Papiller Tiroid Kanseri) multinodüler guatr, benign tiroid nodüler hastalık veya izole soliter tiroid nodülü olan hastalarla karşılaştırıldığında, Papiller Tiroid Kanseri olan hastalarda TSH düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Aynı çalışmada tiroid antikorları pozitif (Tab) ve negatif olan Papiller Tiroid kanseri olan hastaların benign tiroid nodülü olan hastalarla karşılaştırıldığında, Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların TSH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu saptanmış ve böylece bu çalışmada da nodüler tiroid hastalığı olan Papiller Tiroid Kanseri riskinin TSH ile olan ilişkisi anlamlı olarak bulunmuştur.

Yazar aynı zamanda da tiroid otonomisinin Papiller Tiroid Kanseri riskine karşı koruduğu fakat tiroid otoimmünitesinin anlamlı bir rolü olmadığını savunmaktadır. Aynı çalışmada multinodüler guatrı olan hastalarda Papiller Tiroid

Kanseri oranı daha düşük fakat MNG'li ve TSH yüksek (TSH >1.4 µU/ml) olan hastaların PTC açısından daha fazla risk altında oldukları saptanmış ($p<0.0001$) [77].

Bizim çalışmamızda ATG ölçümlerinin Benign veya Malign hasta gruplarına göre farklı olmadığı, Benign ve Malign hasta gruplarının ortalama ATG düzeyleri benzer olduğu görülmüştür ($t= 1,91, p=0,06$). ATPO ölçümlerinin Benign veya Malign hasta gruplarına göre farklı olmadığı, Benign ve Malign hasta gruplarının ortalama ATPO düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür ($t= 0,61, p=0,54$).

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre MNG sonuçlarına göre benzer olduğu, tekli ve çoklu nodülü olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=2,52, p=0,13$).

TSH bir tiroid büyüme faktörü olarak bilinmektedir fakat tiroid onkogeneizindeki rolü tam olarak açıklanmamıştır. Haymart ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada cerrahi olarak differansiye tiroid kanseri tanısını almış olan hastaların TSH düzeyleri değerlendirilmiş, toplam 843 hastadan %29' u Differansiye Tiroid Kanseri tanısını almış olan hastada malignite riski ile TSH yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuş ($p<0.007$), TSH <0.06 mIU/lt iken malignite oranının %16, TSH ≥ 5.00 mIU/lt iken malignite oranının %52 ($p=0.001$), TSH 0.40-1.39 mIU/lt iken malignite oranının %25 olduğu, TSH 1.40-4.99 iken malignite oranının %35 ($p=0.002$) olduğu görülmüş [78].

F. Boi ve ark. seçilmemiş 590 tiroid nodülünden ultrason eşliğinde İİABX yapıldığı retrospektif bir çalışmada Otoimmün Tiroidit ve tiroid kanseri arasında ilişki araştırılmış ve pozitif ve negatif tiroid antikorlarına bakılmış. Bu çalışmaya göre tiroid antikor varlığı şüpheli veya malign olan tiroid nodüllerinde bir riskli parametre olarak sunulmuştur.

Hastaların yaşlarına ve cinsiyetlerine bakmaksızın tiroid nodülleri malign olan hastalarda tiroid antikor varlığı daha yüksek bulunmuştur (odds ratio:2.29). Tiroid antikoru pozitif olan tiroid antikoru negatif olan hastalara göre histolojik olarak kanıtlanmış tiroid kanseri (çoğunlukla Papiller Tiroid Kanseri) daha fazla bulunmuştur ($p=0.044$) [79].

S. Hosseini ve ark. yaptığı bir çalışmada da tiroid antikorlarının genel popülasyona göre tiroid kanseri olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 586 tiroidektomili hasta retrospektif olarak tiroid antikorlarına ve tiroid histolojik sonuçlarına bakılarak değerlendirilmiştir.

Tiroid antikoru düşük veya negatif olan hastalarda malignite oranı %50.42 iken tiroid antikoru pozitif olan hastalarda malignite oranı %65.38 olarak hesaplanmıştır. Preoperatif dönemde TgAb ≥ 30 IU/ml olan hastalarda TgAb < 30 IU/ml olan hastalara göre daha fazla malignite olduğu saptanmıştır [80].

Cosimo Durante ve ark. yaptığı bir çalışmada subtotal ve total tiroidektomisi yapılmış Papiller Tiroid Kanseri olan TgAb (antitiglobulin antikor) pozitif ve negatif olan hastalar karşılaştırılmıştır. TgAb pozitif olan ve ortalama yaşı 45.9 olan toplam hastanın %85'inin oluşturan kadın hastaların TgAb negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek prevalansı riski olan ($p < 0.05$) ve ekstratiroidal tümör ekstansiyonu olan hastalar ($p < 0.0001$) olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmaya göre de TgAb pozitif olan ve Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların primer tedaviden sonra ilk 1 yılda TgAb negatif olan hastalara göre persistan/rekürren hastalığın daha fazla olduğu hesaplanmıştır [81].

Theodore Karatzas ve ark. nonrandomize retrospektif tiroid nodüllerinden İİABX ve daha sonra ameliyat edilmiş 1646 hastanın üzerinde yaptığı bir çalışmada Papiller Tiroid Kanseri olan multifokalite ($p = 0.002$), bilateralite ($p = 0.003$), lenf nodu metastazı ($p = 0.030$), kapsül penetrasyonu ($p = 0.003$) TgAb pozitifliği ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sitolojisi tanısal olmayan tiroid nodülleri olan hastalarda preoperatif TgAb Papiller Tiroid Kanseri için anlamlı marker olabileceği savunulmaktadır. TgAb' nin pozitif olması total tiroidektominin yapılması ve hastaların klinik olarak değerlendirilmesi açısından etkili bir parametre olabileceği düşünülmektedir [82].

Çalışmamızda hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının hastaların cinsiyetlerine göre farklı olduğu, erkek hastaların kadın hastalara göre daha düşük oranlarda eşlik eden Otoimmün Tiroidi oldukları tespit edilmiştir ($X^2 = 11.40$, $p = 0.01$).

C. Spenser ve ark. yaptığı bir çalışmada Kronik Lenfosittik Tiroiditi olan hastaların Kronik Lenfosittik Tiroiditi olmayan hastalara göre daha fazla kadın olduğu sonuçlanmıştır ($p<0.001$). Tiroid malignitesi olan ve Kronik Lenfosittik Tiroidit olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında tümör çapında anlamlı bir fark olduğu gösterilmemiş ($p=0.073$) aynı zamanda da multifokalite (0.0871), boyun lenf nodu metastazının ($p=0.350$), yaşı ($p=0.316$), mikrokarsinom ($p=0.983$) ve TNM evresi ($p=0.949$) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Böylece bu çalışmada Kronik Lenfosittik Tiroiditin malign tiroid tümörü progresyonu üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır [83].

Carolyn M. ve ark. Ulusal Sağlık ve Beslenme incelemesinde (National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES) 2007-2008 yılları arasında (>20 yaş, emzirmeyen, gebe olmayan, doğum kontrol hapı veya herhangi bir hormonal tedavi almayan) kadınlarda pozitif tiroid antikorlar değerlendirilmiş ve bu kadınların otoimmün hastalıklar bakımından daha fazla risk altında oldukları saptanmıştır [84].

Lin-zheng He ve ark. yaptığı bir retrospektif nodüler tiroid hastalığı olan 1400 hastayı kapsayan kohort çalışmasında Differansiye Tiroid Kanseri olan hastaların benign tiroid nodüler hastalığına göre TSH düzeyi daha yüksek bulunmuştur ($p=0.004$), aynı zamanda da tümör çapının daha fazla olması TSH yüksekliği ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ($p<0.001$) ve tiroglobulin antikor TgAb düzeylerinin tiroid malignitesinin artmış riski arasında da anlamlı ölçüde ilişkili olabileceği saptanmıştır ($p=0.029$) [85].

Bizim çalışmamızda hastaların Benign veya Malign olma durumlarına dominant nodül çapları üzerinde etkili olduğu, Malign olan hastaların dominant nodül çap ölçümlerinin Benign olan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-3,07, p=0,01$).

Lin-zheng He ve ark. çalışmasına göre tiroid ultrasonundaki üç özelliğin tiroid kanseri riskini belirlemede kullanılabileceğini savunmaktadır: hipoekoik özellik, solid komponent, düzensiz sınır, intranodüler/periferik intranodüler akım ve punktat kalsifikasyon.

Aynı çalışmada sonuç olarak preoperatif serum TSH düzeyi, yaş ve ultrason bulgularının nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda tiroid riskini belirlemede kullanılabilecek parametreler olduğunu öne sürmektedir [85].

Stefan K.G. Grebe ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre serumda TgAb, İİABX yapılmadan tiroid kanserini tahmin etmekte yol gösterici olabilir fakat bu yönde çok sayıda çalışmaların henüz yapılmadığı öne sürülmüştür. Antikorların ileri boyutta araştırılması (örneğin İgM olduğunun ispatlanması) tiroid kanserinin önceden tahmin etmekte değerli parametre olabileceği düşünülmüştür.

İİABX yapılmadan önce klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ile tiroid nodüllerinin tiroid kanseri olasılıklarını tahmin etmede anlamlı olabileceği ileri sürülmektedir. Aynı zamanda da yine diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da TSH yüksekliğinin tiroid kanseri ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır.

Bu çalışmada yazar, özellikle İİABX sonucu tanısal olmayan veya yetersiz olan hastalarda tiroid kanseri riskini belirlemek için yukarıda sayılan parametreler konusunda daha çok çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmektedir [86].

Çalışmamızda hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarının sınır özelliklerine göre benzer oranlarda olduğu, sınır özellikleri düzenli ve düzensiz olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=2,41$, $p=0,15$).

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre Nodul Ekojenitesi olma durumuna göre benzer oranlarda olduğu, Nodul Ekojenitesi izo/hiper ve hipoekoik olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=0,48$, $p=0,84$).

Hastaların Benign ve Malign olma durumlarının Malign Kalsifikasyon sonuçlarının üzerinde etkili olduğu, Benign hasta grubunda tespit edilen Malign Kalsifikasyon olan hasta oranının, Malign hasta grubunda tespit edilen Malign Kalsifikasyon olan hasta oranına göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($X^2=9,76$, $p=0,01$).

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre Benign Kalsifikasyon sonuçlarına göre benzer oralarda olduğu, Benign Kalsifikasyonu olan

ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,08$, $p=0,31$).

Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarının nodülün pür kist olma veya olmama oranlarının benzer olduğu görülmektedir ($X^2=2,19$, $p=0,18$). Hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre İç Yapısında Kist olma durumuna göre benzer oralarda olduğu, içyapıda kist olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,34$, $p=0,26$).

C. Cappelli ve ark. tiroid 5198 hastanın tiroid ultrasonu ile tarandığı bir çalışmada nodül çapları 6-100 mm olan toplam 7455 nodül taranmış ve çapı ≥ 10 mm olan nodüllerde tiroid kanserinin prevalansının daha yüksek ($p<0.001$) olduğu ancak nodülün histolojik tipi ve lokal tutulum nodül çapından bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

Nodüllerdeki mikrokalsifikasyon ($p<0.001$), düzensiz sınırları ($p<0.001$), solid hipoekoik özellik ($p<0.001$), çapı ≥ 10 mm olması ($p<0.001$), intranodüler vasküler patern tip 2 ($p<0.001$) özellikleri malign nodüllerde benign olanlara göre karşılaştırmalı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu ilişkiler, ayrı olarak küçük ve büyük nodüller değerlendirildiğinde benzer sonuçlar göstermiştir.

Sonuç olarak nodül çapı dahil hiçbir parametre hastayı tek başına İİABX açısından yönlendirici değildir, birkaç parametrenin aynı anda değerlendirilmesi gerektiği savunulmaktadır [87].

C. Cappelli ve ark. yaptığı bir başka çalışmaya göre hastaya İİABX yapılması için nodül çapı dahil hiçbir parametrenin tek başına yönlendirici olmadığı düşünülmektedir. anteroposterior/transverse çap oranı, $A/T \geq 1$) ve en az iki ultrason bulgusunun (mikrokalsifikasyon, nodül sınırlarının düzensiz olması, hipoekojenite) özelliklerinin tiroid kanseri teşhisinden uzaklaşmamak için maliyet-kar açısından değerlendirilecek en iyi parametreler olduğu gösterilmiştir [88].

Çalışmamıza göre hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre MNG sonuçlarına göre benzer olduğu, tekli ve çoklu nodülü olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=2,52$, $p=0,13$).

Hipertiroidinin tiroid kanserleri bakımından koruyucu etki sağladığını iddia eden birçok yazar mevcuttu ve MNG' li hastalarda MNG' si olmayanlara göre tiroid malignitesi insidansının daha düşük olduğunu belirtilmiş.

En yeni çalışmalar daha önce sanılanın aksine MNG' li hastalarda tiroid kanseri insidansının o kadar da düşük olmadığını göstermiştir. C. Cerci ve ark. yaptığı bir çalışmada MNG' li ve MNG' si olmayan tiroidektomisi yapılmış 294 hasta tiroid kanseri insidansını hesaplamak üzere histopatolojik olarak değerlendirilmiş, RAI tedavisini/Boyuna RT almış olan hastalar dışlanmıştır. MNG' li hastalarda malignite insidansı %9, MNG 'si olamyanlarda %10.58 olduğu bulunmuştur [89].

Differansiye Tiroid Kanseri için risk faktörleri yeterli anlaşılmamıştır fakat serum TSH düzeyi, tiroid nodüleritesi, otoimmünite varlığı gibi faktörlerin, differansiye tiroid kanseri prevalansını azaltan faktörler olduğu bilinmektedir. TSH hem normal hem de neoplastik folliküler hücrelerinin proliferasyonunu uyarır.

Corrales ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre tiroid stimüle edici globülinler (TSİ), TSH benzerliği nedeniyle Graves hastalarında Differansiye Tiroid Kanseri progresyonunu uyarabilmektedir. Bu objektif çalışma benign tiroid hastalığı olan ve tiroidektomisi yapılmış tesadüfen bulunan differansiye tiroid kanseri prevalansını karşılaştırmak için yapılmıştır. Ötiroid MNG' li hastalarda Graves hastalarına göre Differansiye Tiroid Kanseri prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001=OR:4.17$) [90].

Çalışmamızda hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre eşlik eden Otoimmün Tiroidit olma durumuna göre benzer oralarda olduğu, eşlik eden otoimmün tiroidit olan ve olmayan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=1,23$, $p=0,31$).

Hashimato Tiroiditinde klinik bulgular: Diğer nedenler (guatr) ekarte edildikten sonra tiroid bezinin diffüz genişlemesi. Laboratuvar Bulguları: Anti-Tiroid Peroksidaz antikor pozitifliği, Anti-Tiroglobulin antikor pozitifliğidir.

Hashimato Tiroiditi tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterlidir. Klasik prezentasyon, büyük tiroid bezi, Anti-TPO/Anti-TG antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur.

Çalışmamızda hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarına ATG ölçümlerinin farklı olduğu, eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan hastaların ATG ölçümlerinin eşlik eden Otoimmün Tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-7,14, p=0,01$).

ATPO ölçümlerinin eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan ve olmayan hasta gruplarına göre farklı olduğu, eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan hastaların ortalama ATPO düzeylerinin eşlik eden Otoimmün Tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($t=-18,88, p=0,01$).

Birçok uluslararası çalışmalara göre Otoimmün Tiroiditlerin tiroid kanserleriyle olan ilişkisi konusunda halen net görüşler ortaya koyulmamıştır, fakat bazı çalışmalara göre tiroid kanseri teşhisini almış Hashimoto'lu hastalarda Hashimoto hastalığının olması hastalığın prognozu bakımından koruyucu etki sağladığı bulunmuştur.

Hashimoto Tiroiditin tiroid kanserleriyle olan ilişkisi halen tartışmalıdır. E. Fiore ve ark. yaptığı ve 13738 hastanın TSH, tiroid antikorları düzeyi ve Papiller Tiroid Kanseri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada nodüler Hashimoto Tiroiditi olan hastalarda tiroid antikor yüksekliği ve/veya hipotiroidizm daha fazla bulunmuş. Nodüler guatrı olan tiroid antikorları negatif ve nodüler huatrı ve tiroid antikorları pozitif hastalar karşılaştırılmış. Tedavi olmamış hastaların içinde nodüler Hashimoto Tiroiditi olan hastalarda papiller tiroid kanserinin görülme frekansı daha yüksek olduğu belirtilmiş.

Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların da TSH düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmış ($p<0.001$), aynı zamanda da papiller tiroid kanserinin görülme sıklığı serum TSH düzeyi ile kuvvetle ilişkili olduğu (OR:1.111), antitiroglobulin antikorları ile hafif ilişkili olduğu (OR:1.001), tiroid peroksidaz antikorları ile ilişkili olmadığı belirtilmiş.

Sonuç olarak, nodüler Hashimoto Tiroiditi olan hastaların nodüler guatra göre Papiller Tiroid Kanseri görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla olduğu ve TSH yüksekliği ile ilişkili olduğu belirtilmiş. Aynı çalışmada Levotiroksin tedavisi TSH' yı

düşürdüğünden klinik olarak keşfedilebilecek Papiller Tiroid Kanseri oranını azaltılabileceği öne sürülmektedir [91].

Kronik Otoimmün Tiroiditin MALT lenfoma ile olan ilişkisi çok iyi bilinmesine rağmen Kronik Otoimmün Tiroiditin tiroid kanseri ile olan ilişkisi birçok çalışmaya göre halen tartışmalıdır. Gomez ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre Hashimoto Tiroiditi ve tiroid nodülleri olan hastaların Hashimoto Tiroiditi olmayan hastalara göre tiroid kanseri prevalansının daha yüksek olmadığı, aynı zamanda Kronik Otoimmün Tiroidit olsa da olmasa da Anti-TG antikorları pozitif olan fakat anti tiroid peroksidaz antikorları pozitif olmayan hastaların tiroid nodülü malignitesi açısından bağımsız göstergeler olduğu düşünülmektedir.

Pozitif antikor varlığı yüksek TSH ile ilişkili olduğu, tanısal olmayan sitolojisi olan nodüllerin malignite açısından olan riskinin belirlenmesinde diğer verilerle birlikte bu antikorların TSH düzeyi ile olan ilişkileri ek fikirler verebildiği savunulmuştur.

Ek çalışmalar, preoperatif TSH düzeyi ileri tümör evresi ile nodal boyun metastazları ile direk bağlantılı olduğunu göstermiştir, ancak anti-TG antikorlarının prognostik marker olmadığı belirtilmiştir. Diğer birçok çalışma da eş zamanlı Kronik Otoimmün Tiroiditi ve Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların nodal metastazlarının daha az olduğunu göstermiştir [92].

K. Gül' ün yaptığı bir çalışmaya göre bazı retrospektif çalışmanın Hashimoto Tiroiditi ve nodüler tiroidi olan hastalarda tiroid kasinomunun artmış risk olduğunu ancak aynı zamanda Hashimoto Tiroiditi olan hastalarda tiroid kanserinin daha iyi prognozlu olduğunu gösteren çalışmaların mevcut olduğu savunulmaktadır [93].

C. Anıl' ın ve ark. prospektif olarak İİABX'nin yapıldığı, Hashimoto Tiroiditi olan, en az bir pozitif antikor varlığı olan, seçilmiş tiroid nodülleri olan hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada kontrol grup Hashimoto Tiroiditi olmayan ve tiroid nodülleri olan 551 hasta olarak ele alınmıştır. Bütün hastalara USG ve İİABX yapılmıştır.

Bu çalışmaya göre sonuç olarak, Hashimoto Tiroiditi olan grupta malignite oranı %1.0 ve kontrol grubunda %2.7 olarak hesaplanmış (anlamlı olmayan fark, $p=0.19$), her iki grupta tiroid nodülünün ekojenitesi, strüktürü, sınırları ve doppler

akımları benzer olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda nodüllerin mikrokalsifikasyonu ve periferik halonun olmaması daha belirgin olduğu saptanmış ($p=0.002$ ve $p<0.001$).

Bu çalışmaya göre sonuç olarak HT'li hastalardaki histopatolojik kriterlere göre tiroid nodülleri HT'li olmayan nodüllere göre daha fazla malign olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada benign tiroid nodülünün birçok USG özelliğinin HT'li ve HT'siz hastalar arasında benzer olduğu belirtilmiştir [94].

Hashimoto Tiroiditi (HT) en sık hipotiroidizm nedenidir, otoimmün aracılığıyla guatr ve kademeli olarak tiroid yetersizliği oluşmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha fazla görülmektedir. Papiller Tiroid Kanseri de kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat daha fazla görülmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre cinsiyetlerine göre benzer olduğu, kadın ve erkek hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu saptanmıştır ($X^2=0,12$, $p=0,80$).

Hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının hastaların cinsiyetlerine göre farklı olduğu, Erkek hastaların kadın hastalara göre daha düşük oranlarda eşlik eden Otoimmün Tiroiditi oldukları tespit edilmiştir ($X^2=11,40$, $p=0,01$).

Hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarına yaş ortalamalarının farklı olmadığı, eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan ve olmayan hastaların ortalama yaşlarının benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-0,84$, $p=0,40$).

Hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının MNG sonuçları üzerinde etkili olmadığı, MNG ve Soliter grubu hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer olduğu tespit edilmiştir ($X^2=0,41$, $p=0,52$).

Çalışmamızda hasta sonuçlarının Benign ve Malign olma durumlarına göre MNG sonuçlarına göre benzer olduğu, tekli ve çoklu nodülü olan hastaların Benign ve Malign olma oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmektedir ($X^2=2,52$, $p=0,13$).

Alev Selek ve ark. yaptığı bir çalışmada Papiller Tiroid Kanseri ve MNG'li hastalarda histolojik sonuca veya antikör düzeyine göre Otoimmün Tiroiditin tiroid

malignitesi ile ilişkili olmadığına dair bulgular sunulmuştur. Papiller Tiroid Kanseri ve MNG'li restrospektif olarak karşılaştırılan olgularda Otoimmün Tiroidi prevalansı aynı olduğu saptanmış.

Ancak Papiller Tiroid Kanseri ve Otoimmün Tiroiditi olan hastaların daha iyi prognozu olduğu bulunmuş, Papiller Tiroid Kanseri ve Otoimmün Tiroid hastalığı olan Otoimmün Tiroid hastalığı olmayanlara göre daha küçük tümörler, daha az ilerlemiş hastalık ve tümör kapsülü invazyonunun daha az olduğu belirtilmiş. Bu çalışmada Otoimmün Tiroiditi olan hastalar TgAb ve TPOAb pozitifliği ve/veya postoperatif histolojik sonuçlara göre tanımlanmıştır [95].

Alev Selek ve ark. yaptığı çalışmaya göre MNG'li hastalarda Otoimmün Tiroidinin prevalansından farkı olmayan Papiller Tiroid Kanseri hastaların %30'unda Otoimmün Tiroidi prevalansının olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada TgAb ve TPOAb ölçümleri ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Wu ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre tiroid antikorları pozitif olan hastalarda Papiller Tiroid Kanseri insidansını daha yüksek olduğunu fakat TgAb ve TPOAb ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [96]. Birçok çalışmada Differansiye Tiroid Kanserlerinde otoimmün tiroid prevalansı %14-37 oranında olduğu belirtilmiştir [97].

Otoimmün Tiroiditi ve Papiller Tiroid Kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamasına rağmen bu çalışmada Papiller Tiroid Kanseri olan ve aynı zamanda Otoimmün Tiroiditi olmayan hastalara göre Otoimmün Tiroiditi olan hastaların Papiller Tiroid Kanseri prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Aynı çalışmada Otoimmün Tiroiditi ve Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların cinsiyete bakılırsa daha fazla kadın olduğu, daha küçük tiroid nodüllerinin olduğu ve daha az kapsül invazyonunun olduğu hesaplanmıştır.

Bu çalışmada Otoimmün Tiroiditi ve Papiller Tiroid Kanseri olan hastaların TNM evrelemesine göre daha az ileri evrede oldukları böylece bu hastaların prognozu daha iyi olduğu gösterilmiştir [95]. Otoimmün Tiroiditin Papiller Tiroid Kanseri prognozu üzerinde doğal ya da koruyucu otoimmünitenin etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Otoimmün Tiroidi olan hastalar ile beraber tiroid kanserleri insidansının artmasında birkaç faktör etkili olduğu gibi paralel artış göstermiştir: radyasyona maruziyet [83,98], diyetten iyot alımı [99,100], kadınlarda daha sık görülmesi [101,102], ancak klinik araştırmalara göre Otoimmün Tiroiditi ve tiroid kanserleri ilişkisi tam olarak halen açıklanamamıştır.

Otoimmün Tiroidili hastalarda Papiller Tiroid Kanseri insidansının artmış olduğunu ileri süren araştırmaların çoğu retrospektif araştırmalardır, aynı zamanda da bu konu ile ilgili ve bun konuya neden olan altta yatan mekanizmalar yeterince açıklanamamıştır.

Ancak Otoimmün Tiroiditi ve Tiroid Kanseri arasındaki ilişkiyi moleküler çalışmalar ile olabileceğine yönelik açıklamalar yapılmıştır. Bazı yazarlar tarafından, non neoplastik tiroid lezyonları (örn. kronik lenfositik tiroiditi) olan hastalarda RET/PTC ‘nin yeniden düzenlendiği bulunmuş, buna göre kronik inflamasyonun RET/PTC’ nin yeniden düzenlenmesini kolaylaştırabildiği gösterilmiştir.

Aynı çalışmada da da RET/PTC’ nin yeniden düzenlenmesi kronik inflamasyonu organize edebildiği düşünülmektedir. BRAFV600E mutasyonu, Papiller Tiroid Kanseri’nde sık görülen bir genetik değişimdir. Guarino ve ark. BRAFV600E’ nin Otoimmün Tiroidit olmadan Papiller Tiroid Kanseri hastalarda daha fazla bulunmuştur [103].

Ek olarak, tümörden korunmak üzere oluşan otoimmün savunma mekanizmaları Papiller Tiroid Kanseri ve Otoimmün Tiroiditin senkronize varlığı bakımından birçok patojenik mekanizma etkili olabilmektedir. Otoimmüniteye karşı Papiller Tiroid Kanseri oluşumu ya da otoimmünitenin bir sonucu olarak ortaya çıkması konusunda halen tartışmalar ve bu yönde çalışmalar sürdürülmektedir.

Çalışmamızda hastaların eşlik eden Otoimmun Tiroidi olma durumlarının hastaların TFT sonuçlarına göre farklı olduğu, hipo grubu hastaların daha yüksek oranda eşlik eden Otoimmun Tiroidi olduğu, hiper grubunda daha yüksek oranda eşlik eden Otoimmun Tiroidi olmadığı tespit edilmiştir. Ötiroid grubunda ise eşlik eden Otoimmun Oiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($X^2=45,79$, $p=0,01$).

Hashimoto Tiroiditi, tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyon ile seyreden hastalıdır. Tiroid bezinde genişleme ile başlar hipotiroidi ile sonuçlanmakta, genellikle asemptomatiktir, ötiroidi ve guatr, subklinik hipotiroidi ve guatr, hipotiroidi, adölesan guatr şeklinde prezante olabilmektedir.

Çalışmamızda hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının nodülün pür kist olma durumları üzerinde etkili olduğu, nodülün pür kist olan hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma oranlarının nodülün pür kist olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($X^2=6,20$, $p=0,01$).

Çoğu kistik tiroid nodülü benignidir, dejenere tiroid adenomlardır, ancak tiroid kanserleri de kistik olabilmektedir. Genel olarak tiroid nodüllerinde olduğu gibi kistik tiroid nodüllerin değerlendirilmesi TSH ölçümü, ultrasonografik değerlendirme ve endikasyon varsa İİABX yapılmasından ibarettir.

Ultrasonda şüpheli bulgusu olan miks kistik solid nodüllerin çapı ≥ 2 cm ise İİABX yapılması önerilmektedir. Miks nodüllerde ultrasonda şüpheli bulgular varsa ve nodüllerin çapı $\geq 1.5-2$ cm ise ve solid eleman içeren nodüllerin çapı 1-1.5 cm (yüksek riskli hastalarda 0.5 cm) olan nodüllerden İİABX yapılması önerilmektedir. Mural komponenti olmayan pür kistik nodüller için İİABX'nin yapılmasına gerek yoktur.

Ultrason takibi 6-18 ayda bir yapılmaktadır ve eğer 3-5 yıl boyunca nodül çapı stabil ise veya küçülürse bu nodüller daha seyrek olarak takip edilebilmektedir. Sitolojik benign kistler baskılayıcı belirtiler olmazsa tekrarlayıcı aspirasyon gerektirmemektedir. Tekrarlayan aspirasyonlardan sonra nodül tekrarlar ise ve sıvı toplanmasına bağlı devamlı ağrı veya tekrar büyüme olursa cerrahi eksizyon önerilmektedir.

Solid içerikli kompleks kistik nodül çapı >1.5 cm (>1 cm ve şüpheli ultrason bulguları var) ise, bir tane benign sitoloji bulgu yok ise cerrahi rezeksiyonun yapılması önerilmektedir. Aynı zamanda tekrarlayan sıvı birikimine bağlı ağırlı nodüler büyümelerde de cerrahi rezeksiyonun yapılması önerilmektedir.

Hashimoto Tiroiditinde tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde diffüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur. Ultrasonografi

incelemede tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. İyi sınırlı olmayan yalancı nodüller izlenebilir. Tanı, klinik ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Çalışmamızda hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının Nodul Ekojenitesi üzerinde etkili olmadığı, izo/hiper ve hipoekoik nodul ekojenitesi olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=0,24$, $p=0,67$).

Hashimato Tiroiditi olan hastaların doppler ultrasonunda düşük akım ve hipoekojenite bulunabilmektedir. Bu ultrason bulguları ilginç olmasına karşın, Graves ve Hashimato hastalarında klinik olarak kullanışlı değildir. Tiroid fonksiyon testlerinde, Hashimato hastalarında Tiroid Peroksidaz antikorları, Ağrısız Tiroiditi Graves Hastalığı'ndan ayırtetmek için kullanılan sintigrafi ve iyot uptake testi kullanılmaktadır.

İyot uptake testinin kontraendike olduğu (emzirme ve gebelik) durumlarında Graves ve diğer tiroiditleri birbirinden ayırt etmek için doppler ultrasonu görüntülemeleri kullanılabilir. Hashimato Tiroiditi olan hastaların ultrasonunda sıklıkla mikronodüller patern görüldüğü halde birbirinden ayrı olan nodüller de görülebilmektedir.

Hashimato Tiroiditi olan hastaların ultrason görüntülemeleri değişken olduğu halde aynı zamanda nodüller sıklıkla solid ve hipoekoiktir. Doppler incelemesinde nodüller hiper, hipo ve izovasküler olabilmektedir.

Hashimato Tiroiditi olan hastaların benign ve malign nodülleri olan ultrason hastaları ile ultrason bulguları birbirine benzer özelliktedir. Hashimato Tiroiditi olan hastalara İİABX yapılma kararı kriterlere göre genel popülasyondaki insanlardaki gibidir.

Hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının Malign Kalsifikasyon olma durumları üzerinde etkili olmadığı, Malign Kalsifikasyon olan veya olmayan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=1,30$, $p=0,32$).

Hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının Benign Kalsifikasyon olma durumları üzerinde etkili olmadığı, Benign Kalsifikasyon olan veya olmayan hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür ($X^2=0,88$, $p=0,40$).

Fizik muayenede tiroid nodülü varlığından şüphelenilen veya nodüler guatrı olan veya (karotis ultrasonu, BT, MR, PET-CT) görüntülemelerde tesadüfen saptanılan tiroid nodülü olan hastalara tiroid ultrasonunun yapılması gerekmektedir.

Kanser teşhisi için değerlendirilen tiroid nodüllerin özellikleri: ekojenite yoğunluğu, nodül sınırlarının keskinliği, halo varlığı, kalsifikasyonlar, iç yapısı (vaskülarite ve şekli: nodül yüksekliğinin genişliğinden fazla olması) gibi özellikler de dahildir.

Kanseri tahmin etmede kullanılan bu değerlerin çeşitliliği geniş ve birikmiştir. Bu konuda en fazla yarar sağlayanlar: mikrokalsifikasyonlar, iç vaskülaritenin artması, nodül yüksekliğinin genişliğinden daha fazla olması, sınırlarının düzensiz olması (özellikle fokal ise) ve ipoekojenitedir. Kesin tiroid kanseri teşhisi için ultrason kullanılmamasına karşın nodüllerden İİABX yapılması için ultrason önemli bilgiler sağlayabilmektedir.

Otoimmün Tiroiditi ve Tiroid Kanseri ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır, bizim çalışma bu konuda tartışmalıdır. Birçok çalışma bu iki tiroid hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtse de bizim çalışma olduğu gibi diğer birçok çalışma da bu ilişkiyi doğrulamamaktadır.

6. SONUÇ

Malign olan hastaların TSH ölçümlerinin Benign olan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-2,00, p=0,04$).

Malign olan hastaların dominant nodül çap ölçümlerinin Benign olan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-3,07, p=0,01$).

Eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan hastaların TSH ölçümlerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-5,17, p=0,01$).

Eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan hastaların ATG ölçümlerinin eşlik eden otoimmün tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($t=-7,14, p=0,01$).

Eşlik eden Otoimmün Tiroidi olan hastaların ortalama ATPO düzeylerinin eşlik eden Otoimmün Tiroidi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($t=-18,88, p=0,01$).

Erkek hastaların kadın hastalara göre daha düşük oranlarda eşlik eden Otoimmün Tiroidi oldukları tespit edilmiştir ($X^2=11,40, p=0,01$).

Hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma durumlarının hastaların TFT sonuçlarına göre farklı olduğu, hipo grubu hastaların daha yüksek oranda eşlik eden otoimmün tiroidi olduğu, hiper grubunda daha yüksek oranda eşlik eden Otoimmün Tiroidi olmadığı tespit edilmiştir. Ötiroid grubunda ise eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma ve olmama oranlarının benzer düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($X^2=45,79, p=0,01$).

Nodülün pür kist olan hastaların eşlik eden Otoimmün Tiroidi olma oranlarının nodülün pür kist olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($X^2=6,20, p=0,01$).

İçyapıda kist olan hastaların Eşlik Eden Otoimmün Tiroidi olma oranlarının içyapıda kist olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($X^2=13,10, p=0,01$).

7. LİTERATÜRLER

1. S. Levy--Blitctein, Plasencia-Rebata, M. Luna, Domingo, and D. V. Mendoza, "Coexistence of papillary thyroid microcarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a context of Hashimoto's thyroiditis," *Asian Pacifik J. Trop. Med.*, vol. 9, no. 8, pp. 812–814, 2016
2. Z. M. Medenica S, Radojevic N., Stojkovic M., Nedeljkovic-Beleslin, Savic S., Ciric J., Trbojevic B., "Autoimmunity and thyrotropin level in developing thyroid malignancy," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 19, no. 15, pp. 2824–2829, 2015.
3. G. Murat Serin and L. Erişen, "Coexistence Of Thyroid Cancers and Hashimoto Thyroiditis," *Turkiye Klin. J. ENT Spec. Top.*, vol. 64, no. 7, 2014.
4. C. B. Baser Hüsniye, Ozdemir Didem, Cuhacı Neslihan, Aydın Cevdet, Ersoy Reyhan, Kilicarsalan Aydan, "Hashimoto's Thyroiditis Pathology and Risk for Thyroid Cancer," *Endocr. Pathol.*, vol. 26, no. 4, pp. 356–364, 2016.
5. W.-Y. J. Dong Shuai, Xia Qing, "High TPOAb Levels (>1300IU/mL) İndicate Multifocal PTC in Hashimoto's Thyroiditis Patients and Support Total Thyroidectomy," *Otolaryngol Head Neck Surg.*, vol. 153, no. 1, pp. 20–26, 2015.
6. Kratky Jan, J. J. (2015). Autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. *Vnitr Lek*, 61(10), 878–881.
7. Zhu Feng, Shen Yi Bin, Li Fu Qiang, Fang Yun, Hu Liang, W. Y. J. (2016). The Effects of Hashimoto Thyriiditis on Lymph Node Metastases in Unifocal and Multifocal. *Medicine (Baltimore)*, 95(6), e2674.
8. Oyar O.Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü. Basımevi,2000;64
9. Livolsi VA. Surgical pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB sounders co,1990
10. Arkun R. Yüzeyel organlar ve periferik yumuşak doku ultrasonografisi. İstanbul, İzmir matbaacılık, 1991;2-11
11. Guyton C.Artur: Fizyolojisi. Güven kitabevi yayınları. Cilt 3, 1978;329-351
12. Lazr MA. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. *Endocr Rev* 1993;14:184-93.
13. Accorroni, A., Saponaro, F., & Zucchi, R. (2016). Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Failure Reviews*, 21(4), 373–390. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9553-8>
14. Lazr MA. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. *Endocr Rev* 1993;14:184-93.
15. Greenspan FS. The throid gland. Basic & Clinical endocrinology. Editors: Greenspan, Strewler. Fifth edition. Appleton & Lange. 1997
16. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland, Williams textbook of endocrinology. Editors: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen. Ninth Edition. W.B. Saunders Company. 1998
17. Dillmann WH. Thyroid. Goldman, Bennet. Cecil textbook of medicine W.B Saunders Comp, Philadelphia
18. Becker, K.L: Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott williams ans wilkins, 2001

19. Armour, C. M. Kersseboom, S. Armour, C. M. Kersseboom, S., Yoon, G., & Visser, T. J. (2015). Further Insights into the Allan-Herndon-Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation Further Insights into the Allan-Herndon-Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation. *PLoS ONE*, 10(10), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139343>
20. Bianco, A., & Kim, B. (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 116(10), 2571–2579. <https://doi.org/10.1172/JCI29812.express>
21. Duntas, L. H. (2010). Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(12), 5180–5188. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0191>
22. Braverman, L.E, Utiger R.D. : The thyroid. Lippincott Williams and Wilkinson, 2001
23. Erdoğan G. Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı, Medikal & Nobel Ankara,2005:158-168,240
24. Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Reevaluation. *Am J Med* 1971;50:413-20.
25. Walker JD, Crawford FA, Mukherjee R, Zile MR, Spinale FG. Direct Effects of Acute Administration 3, 5,3'triiodo-L-thyronin on Myocyte Function. *Ann Thorac Surg* 1994;58:851-6.
26. Alagöl M.F. Tiroid hastalıkları. Sencer E(ed)Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapları 2001
27. Kobayashi, A., Kuma, K., Matsuzuka, F., Hirai, K., Fukata, S., & Sugawara, M. (1992). Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(1), 21–24. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1619011>
28. Kon, Y. C., & DeGroot, L. J. (2003). Painful Hashimoto's Thyroiditis as an Indication for Thyroidectomy: Clinical Characteristics and Outcome in Seven Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2667–2672. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021498>
29. Mai, V. Q., Glistner, B. C., Clyde, P. W., & Shakir, K. M. M. (2008). Palpation Thyroiditis Causing New-Onset Atrial Fibrillation. *Thyroid*, 18(5), 571–573. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0246>
30. Anthony, F. S., Kasper, D. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. *Harrison's Principles of Internal Medicine-Tiroid Bezi Hastalıkları*,(2013),2237-2239
31. Ablovich M et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (Suppl):S1,2007
32. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği-Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, TEMD (2016),sayfa:12,sayfa:39-44
33. Cooper Ds: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905,2005-et al: Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:1,2006
34. Raman, L., Murray, J., & Banka, R. (2014). Primary tuberculosis of the thyroid gland: an unexpected cause of thyrotoxicosis. *BMJ Case Reports*, 2014, bcr2013202792. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202792>

35. De Felice M, Di Lauro R: Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular thyroid cancer. *Thyroid* 16:1,2006
36. Paes, J. E., Burman, K. D., Cohen, J., Franklyn, J., McHenry, C. R., Shoham, S., & Kloos, R. T. (2010). Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(3), 247–55. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0146>
37. Mc Aninch, E. A., Xu, C., Lagari, V. S., & Kim, B. W. (2014). Coccidiomycosis thyroiditis in an immunocompromised host post-transplant: Case report and literature review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), 1537–1542. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4373>
38. Prof. Dr. Metin, Ö. (n.d.). Otoimmün Tiroid Hastalıkları. *Guatr ve Tiroid Rehberi*, (Gürer Yayınları,2010), 50–78.
39. Menconi, F., Monti, M. C., Greenberg, D. A., Oashi, T., Osman, R., Davies, T. F., ... Tomer, Y. (2008). Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(37), 14034–14039. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806584105>
40. Fisfalen, M. E., Palmer, E. M., van Seventer, G. A., Soltani, K., Sawai, Y., Kaplan, E., ... DeGroot, L. J. (1997). Thyrotropin-Receptor and Thyroid Peroxidase-Specific T Cell Clones and Their Cytokine Profile in Autoimmune Thyroid Disease ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(11), 3655–3663. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4336>
41. Glick, A. B., Wodzinski, A., Fu, P., Levine, A. D., & Wald, D. N. (2013). Impairment of Regulatory T-Cell Function in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 23(7), 871–878. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0514>
42. Lee, G., & Andrew, S. I.-Goldman's Cecil Medicine-Thyroid, (2012),1455-1457.
43. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*.2011;364:542-550.Review.
44. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738.Review of Graves' ophthalmopathy, hyperthyroidism, and thyroid dermopathy
45. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*.2010;122:385-393.Review
46. Davies, T. F., Ando, T., Lin, R.-Y., Tomer, Y., & Latif, R. (2005). Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(8), 1972–83. <https://doi.org/10.1172/JCI26031>
47. Stefan, M., Wei, C., Lombardi, A., Li, C. W., Concepcion, E. S., Inabnet, W. B., ... Tomer, Y. (2014). Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34), 12562–12567. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408821111>
48. Paschke, R., Brückner, N., Eck, T., Schaaf, L., Back, W., & Usadel, K. H. (1991). Regional stimulation of thyroid epithelial cells in Graves' disease by lymphocytic aggregates and plasma cells. *Acta Endocrinologica*, 125(5), 459–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1759536>
49. Ban, Y., Davies, T. F., Greenberg, D. A., Concepcion, E. S., Osman, R., Oashi, T., & Tomer, Y. (2004). Arginine at position 74 of the HLA-DR β1 chain is

- associated with Graves' disease. *Genes and Immunity*, 5(3), 203–208. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364059>
50. Pan, D., Shin, Y.-H., Gopalakrishnan, G., Hennessey, J., & De Groot, L. J. (2009). Regulatory T cells in Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, 71(4), 587–593. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03544.x>
 51. Boelaert, K., Horacek, J., Holder, R. L., Watkinson, J. C., Sheppard, M. C., & Franklyn, J. A. (2006). Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4295–4301. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>
 52. Nikiforov, Y. E., Carty, S. E., Chiose, S. I., Coyne, C., Duvvuri, U., Ferris, R. L., ... Nikiforova, M. N. (2014). Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by thyroseq V2 next-generation sequencing assay. *Cancer*, 120(23), 3627–3634. <https://doi.org/10.1002/cncr.29038>
 53. Castro, M. R., & Gharib, H. (2005). Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Annals of Internal Medicine*, 142(11), 926–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941700>
 54. Vierhapper, H., Niederle, B., Bieglmayer, C., Kaserer, K., & Baumgartner-Parzer, S. (2005). Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 15(11), 1267–72. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1267>
 55. Chudova, D., Wilde, J. I., Wang, E. T., Wang, H., Rabbee, N., Egidio, C. M., ... Kennedy, G. C. (2010). Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(12), 5296–5304. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1087>
 56. Lin, J.-D., Chao, T.-C., Huang, B.-Y., Chen, S.-T., Chang, H.-Y., & Hsueh, C. (2005). Thyroid Cancer in the Thyroid Nodules Evaluated by Ultrasonography and Fine-Needle Aspiration Cytology. *Thyroid*, 15(7), 708–717. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.708>
 57. Kim, W. B., Han, S.-M., Kim, T. Y., Nam-Goong, I. S., Gong, G., Lee, H. K., ... Shong, Y. K. (2004). Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, 60(6), 719–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02043.x>
 58. Wells, S. A., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., ... Al, W. E. T. (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma, 25(6), 567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
 59. Durante, C., Costante, G., Lucisano, G., Bruno, R., Meringolo, D., Paciaroni, A., ... Filetti, S. (2015). The natural history of benign thyroid nodules. *Jama*, 313(9), 926–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
 60. Samir, A. E., Vij, A., Seale, M. K., Desai, G., Halpern, E., Faquin, W. C., ... Daniels, G. H. (2012). Ultrasound-Guided Percutaneous Thyroid Nodule Core Biopsy: Clinical Utility in Patients with Prior Nondiagnostic Fine-Needle Aspirate. *Thyroid*, 22(5), 461–467. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0061>
 61. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., ... Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid

- Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
62. Machens, A., & Dralle, H. (2012). Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(5), 1547–1553. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2534>
 63. Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., Franco, C., Niedmann, J. P., Castro, A., & Dominguez, M. (2009). An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), 1748–1751. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
 64. Labourier, E., Shifrin, A., Busseniers, A. E., Lupo, M. A., Manganelli, M. L., Andruss, B., ... Beaudenon-Huibregtse, S. (2015). Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(7), 2743–2750. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1158>
 65. Moon, H. J., Kwak, J. Y., Choi, Y. S., & Kim, E. K. (2012). How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *World Journal of Surgery*, 36(3), 586–592. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1397-8>
 66. Schneider, A. B., Bekerman, C., Leland, J., Rosengarten, J., Hyun, H., Collins, B., ... Gierlowski, T. C. (1997). Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12), 4020–4027.
 67. Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., Rosai, J., Merino, M. J., Randolph, G., ... Frable, W. J. (2008). Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, 36(6), 425–437. <https://doi.org/10.1002/dc.20830>
 68. Degroot LJ et al: Thyroid gland (Part 10, Vol 2), in Endocrinology, 5th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds.). Philadelphia Elsevier Saunders, 2006
 69. Escobar-Moreale Hf et al: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4946, 2005
 70. Gharibh et al: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90:581, 2005
 71. Kondo T et al: Pathogenetic Mechanisms in Thyroid Follicular Cell Neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6:292, 2006
 72. Pearce EN: Diagnosis and Management of Thyrotoxicosis. *BMJ* 332 (7554):1369, 2006
 73. Roberts CGP, Landerson PW: Hypothyroidism. *Lancet* 363:793, 2004
 74. Weetman AP: Cellular Immune Responses in Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Endocrinol* 61:405, 2004
 75. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology

- and risk factors. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, 965212. <https://doi.org/10.1155/2013/965212>
76. Baser, H., Topaloglu, O., Tam, A. A., Evranos, B., Alkan, A., Sungu, N., ... Cakir, B. (2016). Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system. *Endocrine*, 53(2), 520–529. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0919-4>
 77. Fiore, E., Rago, T., Provenzale, M. A., Scutari, M., Ugolini, C., Basolo, F., ... Vitti, P. (2009). Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*, 16(4), 1251–60. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0036>
 78. Haymart, M. R., Repplinger, D. J., Leverson, G. E., Elson, D. F., Sippel, R. S., Jaume, J. C., & Chen, H. (2008). Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3), 809–814. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>
 79. Boi, F., Lai, M. L., Marziani, B., Minerba, L., Faa, G., & Mariotti, S. (2005). High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *European Journal of Endocrinology*, 153(5), 637–42. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02020>
 80. Cubero, J. M., Rodríguez-Espinosa, J., Gelpi, C., Estorch, M., Corcoy, R., Támara, M., ... Alexander, E. (2003). Thyroglobulin Autoantibody Levels Below the Cut-Off for Positivity Can Interfere with Thyroglobulin Measurement. *Thyroid*, 13(7), 659–661. <https://doi.org/10.1089/105072503322240013>
 81. Durante, C., Tognini, S., Montesano, T., Orlandi, F., Torlontano, M., Puxeddu, E., ... Monzani, F. (2014). Clinical Aggressiveness and Long-Term Outcome in Patients with Papillary Thyroid Cancer and Circulating AntiThyroglobulinAutoantibodies. *THYROID*, 24(7) <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0698>
 82. Karatzas, T., Vasileiadis, I., Zapanti, E., Charitoudis, G., Karakostas, E., & Boutzios, G. (2016). Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology. *The American Journal of Surgery*, 212(5), 946–952. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.12.030>
 83. Wartofsky L (2010), Increasing World Incidence of Thyroid Cancer: Increased Detection or Higher Radiation Exposure. *Hormones* 9 (2):103-108
 84. Gallagher, C. M., & Meliker, J. R. (2012). Mercury and thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007–2008. *Environment International*, 40, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.11.014>
 85. He, L., Zeng, T., Pu, L., Pan, S., Xia, W., & Chen, L. (2016). Thyroid Hormones, Autoantibodies, Ultrasonography, and Clinical Parameters for Predicting Thyroid Cancer. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/8215834>
 86. Grebe, S. K. G. (n.d.). Thyroglobulin Autoantibodies, Thyroid Nodules, and New Insights Into Some Old Questions. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1651>

87. Cappelli, C., Castellano, M., Pirola, I., Cumetti, D., Agosti, B., Gandossi, E., & Agabiti Rosei, E. (2007). The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM*, 100(1), 29–35. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl121>
88. Cappelli, C., Castellano, M., Pirola, I., Gandossi, E., De Martino, E., Cumetti, D., ... Rosei, E. A. (2006). Thyroid nodule shape suggests malignancy. *European Journal of Endocrinology*, 155(1), 27–31. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02177>
89. Cerci, C., Cerci, S. S., Eroglu, E., Dede, M., Kapucuoglu, N., Yildiz, M., & Bulbul, M. (2007). Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *Journal of Postgraduate Medicine*, 53(3), 157–60. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.33855>
90. Pascual Corrales, E., Príncipe, R. M., Laguna Muro, S., Martínez Regueira, F., Alcalde Navarrete, J. M., Guillén Grima, F., & Galofré, J. C. (2012). Incidental differentiated thyroid carcinoma is less prevalent in Graves' disease than in multinodular goiter. *Endocrinología Y Nutrición (English Edition)*, 59(3), 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.04.002>
91. Fiore, E., Rago, T., Latrofa, F., Provenzale, M. A., Piaggi, P., Delitala, A., ... Vitti, P. (2011). Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocrine-Related Cancer*, 18(4), 429–37. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0028>
92. Gómez Sáez, J. M. (2014). *Chronic autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. Endocrinología y Nutrición (English Edition)* (Vol. 61). <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.03.013>
93. Gul, K., Dirikoc, A., Kiyak, G., Ersoy, P. E., Ugras, N. S., Ersoy, R., & Cakir, B. (2010). The Association Between Thyroid Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis: The Ultrasonographic and Histopathologic Characteristics of Malignant Nodules. *Thyroid*, 20(8), 873–878. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0118>
94. Neyd Anil, C., Goksel, S., & Gursoy, A. (n.d.). Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated with Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients with Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study. Retrieved from <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2009.0450>
95. Selek, A., Cetinarslan, B., Tarkun, I., Canturk, Z., Ustuner, B., & Akyay, Z. (2017). Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid carcinoma? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(3), 1677–1681. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4414-6>
96. Wu X, Lun Y, Jiang H et al (2014) Coexistence of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies correlates with elevated thyroid-stimulating hormone level and advanced tumor stage of papillary thyroid cancer. *Endocrine* 46(3):554–560
97. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA et al (2011), Clinical and Pathological Implications of Concurrent Autoimmune Thyroid Disorders and Papillary Thyroid Cancer. *J Thyroid Res* 17 (2011):387062
98. Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V et al (2009): Subclinical Hypothyroidism After Radioiodine Exposure: Ukrainian-American Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Disease After the Chernobyl Accident (1998-2000). *Environ Health Perspect* 117 (5):745-750

99. Gomez Segovia Í, Galowitsch HJ, Kresnik E et al (2004), Descriptive Epidemiology of Thyroid Carcinoma in Carinthia, Austria;1984-2001.
- 100.** Histopathologic Features and Tumor Classification of 734 Cases Under Elevated General Iodination of Table Salt Since 1990: Population Based-Age-Stratified Analysis on Thyroid Carcinoma Incidence. *Thyroid* 14 (4):277-286
- 101.** Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L et al (2010). Iodine Intake as a Determinant of Thyroid Disorders in Populations. *Best Pract Res* 24 (1):13-27
- 102.** Bloodworth JMB, Lechago J, Gould V (1996) Bloodworth's Endocrine Pathology, 3rd edn, Williams & Wilkins, Baltimore Ward LS, Assumpção LV (2007). The Impact of Gender in Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol* 66 (5):752-753
- 103.** Guarino V, Castellone MD, Avilla E et al (2010) Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 32(1):94-102

